

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1949
Année 1948

79

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

MAURICE PIETTE

Docteur en Médecine - Docteur ès-Sciences

Pharmacien-Chef des Hôpitaux

Assistant à la Faculté de Pharmacie

Né le 20 Avril 1915 à ABBEVILLE (Somme)

25 JAN 1949

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET THÉRAPEUTIQUE DE LA CONESSINE

Président de Thèse : M. C. LIAN

PARIS

ÉDITIONS PROBA

181, Rue du Château-des-Rentiers, 181

1948

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : PIETTE

Prénoms : Maurice, Antoine, Joseph.

(éventuellement)

Nom de jeune fille :

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le service
de la Bibliothèque)

Type d'impression à adopter exactement pour la disposition,
le corps et l'interlignage :

1

PIETTE (Maurice - Antoine - Joseph. — Contribution à l'étude expérimentale et thérapeutique de la conessine. — Paris, Editions PROBA, 1948, in-8°, 88 pages, 5 pl. dans le texte (Th. méd. (Et.), Paris, 1948 - N°).

2

PIETTE (Maurice - Antoine - Joseph. — Contribution à l'étude expérimentale et thérapeutique de la conessine. — Paris, Editions PROBA, 1948, in-8°, 88 pages, 5 pl. dans le texte (Th. méd. (Et.), Paris, 1948 - N°).

3

PIETTE (Maurice - Antoine - Joseph. — Contribution à l'étude expérimentale et thérapeutique de la conessine. — Paris, Editions PROBA, 1948, in-8°, 88 pages, 5 pl. dans le texte (Th. méd. (Et.), Paris, 1948 - N°).

4

PIETTE (Maurice - Antoine - Joseph. — Contribution à l'étude expérimentale et thérapeutique de la conessine. — Paris, Editions PROBA, 1948, in-8°, 88 pages, 5 pl. dans le texte (Th. méd. (Et.), Paris, 1948 - N°).

Nom du Candidat : PIETTE

Prénoms : Maurice, Antoine, Joseph.

(Éventuellement)

Nom de jeune fille :

Date de la naissance :

Numéro d'ordre :

Ces deux mentions seront complétées par le service
de la BibliothèqueType d'impression à adopter exactement pour la disposition
le corps et l'interligne :

PIETTE (Maurice - Antoine -
Joseph. — Contribution à
l'étude expérimentale et théo-
rétique de la conessine.
Paris. Éditions PROBA. 1918.
in-8. 88 pages. 5 pl. dans le
texte (Tb. mod. (E.L. Paris.
1918. N°

PIETTE (Maurice - Antoine -
Joseph. — Contribution à
l'étude expérimentale et théo-
rétique de la conessine.
Paris. Éditions PROBA. 1918.
in-8. 88 pages. 5 pl. dans le
texte (Tb. mod. (E.L. Paris.
1918. N°

PIETTE (Maurice - Antoine -
Joseph. — Contribution à
l'étude expérimentale et théo-
rétique de la conessine.
Paris. Éditions PROBA. 1918.
in-8. 88 pages. 5 pl. dans le
texte (Tb. mod. (E.L. Paris.
1918. N°

PIETTE (Maurice - Antoine -
Joseph. — Contribution à
l'étude expérimentale et théo-
rétique de la conessine.
Paris. Éditions PROBA. 1918.
in-8. 88 pages. 5 pl. dans le
texte (Tb. mod. (E.L. Paris.
1918. N°

Année 1948

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

MAURICE PIETTE

Docteur en Médecine - Docteur ès-Sciences

Pharmacien-Chef des Hôpitaux

Assistant à la Faculté de Pharmacie

Né le 20 Avril 1915 à ABBEVILLE (Somme)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET THÉRAPEUTIQUE DE LA CONESSINE

Président de Thèse : M. C. LIAN

PARIS

ÉDITIONS PROBA

181, Rue du Château-des-Rentiers, 181

1948

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, HEITZ-BOYER, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MULON, OMBRÉDANNE, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

DOYEN	LÉON BINET. (Membre de l'Institut)
ASSESSEUR	JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
	BROCQ.
Cliniques chirurgicales	CADENAT.
	MONDOR.
	OUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	N...
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux.	ALAJOUANINE.
	BÉNARD (H.).
Cliniques médicales	LAROCHE (G.).
	HARVIER.
	LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLÉRY-RADOT
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS.
	LANTUÉJOUL.
Cliniques obstétricales	LÉVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.

MM.

Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel) ...	RICHET.
Clinique stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.
Clinique de la tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie..	BARIÉTY.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..	JUSTIN-BESANÇON
Hygiène et clinique de la première enfance.	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	TURPIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

CORDIER (*Anatomie*).

BULLIARD (*Histologie*), DESOILLE (*Méd. légale*), DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O.R.L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), M^{lle} J. LÉVY (*Pharmacologie*).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Anatomie	}	N...
		DELMAS.
		N... ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	}	DELARUE.
		M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	}	BONNET.
		FASQUELLE.
Biochimie médicale	}	ETTORI.
		SCHAPIRA.

MM.

Dermato-Syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD.
Hydrologie	DESCLAUX.
Hygiène	DEBRAY.
Médecine légale	BOYER.
Neurochirurgie	DEPARIS.
Neurologie	DEROBERT.
	PUECH.
	DE SÈZE.
	DIGONNET.
Obstétrique	MAYER.
	SUREAU.
	VARANGOT.
Ophthalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
	FÈVRE.
	HUGUIER
	LÉGER.
Pathologie chirurgicale	MERLE D'AUBIGNÉ.
	PADOVANI.
	PATEL.
	ROUX.
	RUDLER.
	SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
	BROUET.
	CACHERA.
	DECOURT.
	DREYFUS (Gilbert).
	FAUVERT.
	GARCIN.
Pathologie médicale	HAMBURGER.
	KOURILSKY.
	LAMY.
	LENÈGRE.
	MARCHAL.
	MAURIC.
	SOULIÉ.
Pédiatrie	LAPLANE.
	MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON.
	PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE (R.).

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS

RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*),
GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), HUGUENIN (*Anatomie patho-
logique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS

CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.

Clinique chirurgicale	AMELINE. DE GAUDART D'ALLAINES FUNCK-BRENTANO. MÈNEGAUX.
Clinique médicale	BOULIN, CHEVALLIER. COSTE. HAGUENAU. MOUQUIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.

V. — CHARGÉS DE COURS

M.

Radiologie	LEDoux-LEBARD.
------------------	----------------

MM.

Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire adjoint	M ^{lle} CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en chef	Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires	M ^{les} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation,

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE.

A MA MÈRE,

en témoignage de mon affection.

A MA FEMME ET A MON FILS.

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR.

A MES AMIS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR C. LIAN

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
(Clinique Médicale de l'Hôpital de la Pitié),
Officier de la Légion d'Honneur,

*qui me fait le grand honneur de présider cette
thèse, hommage très respectueux et reconnaissant.*

A MES JUGES.

A MON MAITRE :

MONSIEUR LE DOYEN RENÉ FABRE

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

*dont la seule vie constitue pour moi depuis près
de quinze années le plus magnifique des
exemples.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. DESCHIENS

Chef de Service à l'Institut Pasteur

Officier de la Légion d'Honneur

*qui a bien voulu m'agréer dans son laboratoire
et s'intéresser à mon travail en me prodiguant
avec son habituelle amabilité de très sages
conseils, hommage de respectueuse reconnais-
sance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PARIS

Professeur de Matière Médicale

à la Faculté de Pharmacie de Paris

*qui m'a toujours réservé le plus bienveillant des
accueils, hommage de sincère et respectueuse
gratitude.*

A MES MAÎTRES

DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE,
DE LA FACULTÉ DES SCIENCES,
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,
DES HÔPITAUX,

en hommage reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. SIGUIER

Médecin des Hôpitaux de Paris

*qui m'a souvent fait bénéficier de sa compétence
dans le domaine des maladies coloniales, avec
ma reconnaissance et l'expression de ma sincère
amitié.*

A MONSIEUR L. LAMY

Assistant à l'Institut Pasteur

*à côté de qui j'ai travaillé dans une atmosphère
amicale, avec le témoignage de ma vive sym-
pathie.*

INTRODUCTION

Au cours des dernières années de guerre, les inévitables déplacements d'individus sous toutes les latitudes ont contribué à répandre un peu partout cette redoutable affection qu'est l'amibiase, en multipliant ainsi les causes de contamination pour ceux qui en sont indemnes. Malgré de très sérieux progrès dans la thérapeutique de cette maladie, il faut reconnaître que nous ne sommes pas encore actuellement en possession d'une solution parfaite du problème.

L'ipéca, et plus particulièrement l'émétine, fut et reste le meilleur médicament de l'amibiase sous toutes ses formes. Son association à la pénicilline et à la sulfamido-guanidine [BLANC et SIGUIER (12 à 18)] réalise certainement une des meilleures thérapeutiques actuelles de la dysenterie amibienne dans certaines circonstances. Mais l'émétine est un composé qui demande beaucoup de doigté et de prudence dans son administration étant donné sa toxicité et sa lenteur d'élimination. Bien que les règles de posologie établies soient, en général, suivies par les médecins, il n'est pas rare de trouver dans la littérature la relation d'incidents et d'accidents. Ajoutons, enfin, que son absence d'action sur les kystes et la nécessité (en dehors de quelques exceptions représentées par des dérivés peu solubles) d'avoir recours à la voie parentérale ont incité les chercheurs à prospecter d'autres voies. Certaines ont été fécondes et, sans vouloir passer en revue toute la thérapeutique anti-amibienne, citons les dérivés arsenicaux organiques (stovarsol, tréparsol, carbasone, spirocide, acétylarsan, novarsénobenzol) et un certain nombre de dérivés iodés (yatrène, entérovioforme).

À côté de ces thérapeutiques classiques, officielles, voisinent divers médicaments « antidysentériques », d'origine végétale, employés depuis longtemps par les indigènes des pays chauds où sévit la maladie. Parmi eux, nous relevons le Ko-Sam et le Kurchi.

Le Ko-Sam (*Brucea amarissima*), plante de la famille des Simarubacées, est un arbuste originaire du sud de la Chine, mais qui pousse également aux Indes et en Indochine. On en utilise l'amande, riche en matière grasse. Une espèce voisine (*Brucea antidysenterica*), qui croît en Afrique centrale et occidentale, jouit des mêmes propriétés.

La Conessie ou Kurchi (*Holarrhena antidysenterica*), Apocynacée de l'Inde, est très utilisée par les indigènes contre la dysenterie amibienne. On a retiré de son écorce un nombre assez important d'alcaloïdes sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir. Très voisine de cette drogue, le Seoulou (*Holarrhena africana*) jouit d'une réputation identique dans son pays d'origine (Sénégal). Il renferme les mêmes alcaloïdes que le Kurchi.

Si le Ko-Sam n'a pas donné lieu, à notre connaissance, à des recherches particulières au cours de ces dernières années, les *Holarrhena* ont suscité un certain nombre d'études chimiques, pharmacodynamiques et thérapeutiques qui ont posé le problème de leur utilisation dans la dysenterie amibienne, soit sous forme d'extraits divers, soit au moyen des alcaloïdes, dont un des principaux est la conessine.

Voici un an, notre ami le Docteur SIGUIER nous proposa de collaborer à une étude thérapeutique de la conessine (1) chez les amibiens qu'il traite dans le service de M. le Professeur LIAN à l'Hôpital de la Pitié. En dehors des études cliniques et des examens parasitologiques que nous avons faits, nous nous sommes tourné du côté d'une étude expérimentale qui tiendra la majorité de cet exposé. Celui-ci sera présenté de la façon suivante :

Dans un premier chapitre, nous ferons un rappel bibliographique des études antérieures sur le Kurchi, le Seoulou et la conessine.

Nous étudierons ensuite la répartition de la conessine dans l'organisme humain ainsi que son élimination. Cette étude, destinée à apprécier par la suite la concentration en alcaloïde réalisable théoriquement au niveau des organes, a nécessité la mise au point d'une technique de dosage précise de ce composé.

Dans le troisième chapitre, nous relaterons les travaux expérimentaux faits à propos de l'action de la conessine sur les cultures d'amibe dysentérique.

L'étude thérapeutique de la conessine dans la dysenterie amibienne fera l'objet du chapitre IV.

Ayant terminé ainsi notre expérimentation, nous entreprendrons dans le chapitre V une discussion générale du problème qui nous conduira à la conclusion de notre travail.

(1) Nous remercions M. Roques qui a bien voulu mettre à notre disposition les chlorhydrate et bromhydrate de conessine (Roquessine) nécessaires aux essais cliniques et à notre expérimentation.

CHAPITRE I

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE GENERAL

La conessine, qui fait l'objet de cette étude, est un alcaloïde retiré de diverses variétés du genre *Holarrhena* R. Br. (1809), plante de la famille des Apocynées, tribu des Plumeroïdées. Dans les pays d'origine, les extraits de cette plante ont été utilisés depuis longtemps comme poisons de flèches mais l'attention des biochimistes et des pharmacologues a été rapidement attirée par certaines propriétés thérapeutiques, en particulier l'action dans la dysenterie amibienne.

On trouvera développées ailleurs les connaissances botaniques relatives aux *Holarrhena*; sans remonter par trop loin dans la bibliographie, citons les études de PARIS (52-53), SCHROFF, BAL et DHIR (62), et tout récemment CHEVALIER (23) et LEPESME (46). Il a été décrit une vingtaine d'espèces qui, selon CHEVALIER (23), doivent se ramener à une dizaine. Ce sont des arbres de taille moyenne, plus souvent des arbustes ou arbrisseaux, qui perdent leurs feuilles en saison sèche. Celles-ci, ainsi que les rameaux, renferment un latex blanc. Les fleurs, groupées en cymes odorantes, montrent un calice à cinq lobes, une corolle à tube étroit avec étamines incluses près de la base. Le fruit composé constitue deux longs follicules grêles et pendants ayant jusqu'à 30 à 40 cm. de longueur. Les graines sont oblongues, linéaires et aigrettées.

La section *Euholarrhena* D.C. (1844) comporte six à huit espèces de l'Inde, Indochine, Chine méridionale et Philippines. Les plus connues sont *H. antidysenterica* (Roxb.) Wallisch qui fournit une drogue connue dans l'Inde sous les noms de Conessee, Kurch bai ou Kurchi, et *H. febrifuga* Klotzsch, in Peters, espèce africaine.

La section *Alepis* D.C. comprend, en particulier, *H. floribunda* (africana) dont le nom vernaculaire le plus familier est Seoulou, espèce commune dans la région des savanes et des forêts méso-philés de l'ouest et du centre africains.

L'étude chimique de ces diverses espèces a donné lieu à de nombreux travaux qu'il ne nous est même pas possible de résumer ici. Il a été extrait un assez grand nombre d'alcaloïdes, dont beaucoup portent des noms différents alors qu'ils correspondent peut-être parfois à des produits identiques. En dehors de la conessine,

admise par tous, citons l'holarrhénine, la kurchicine, l'isoconessimine, la conessimine, la conessidine, la konkurchine, la kurchénine, la lettocine, isolées de l'écorce et des semences d'*H. antidysenterica*. On trouvera dans les articles précités ainsi que dans les mémoires de BERTHO (6 à 9), DATTA (30), des études relatives à ce sujet. PARIS, en 1938 et 1942 (52-53), a examiné plus particulièrement les espèces africaines (*H. africana*), et SIDDIQUI et ses collaborateurs (73) l'*H. febrifuga*. Les recherches sur la composition chimique des graines effectuées par IRANI (39 à 42) ont permis de mettre en évidence la présence d'un alcaloïde combiné à du galactose.

Le taux des alcaloïdes varie suivant les diverses parties de la plante [PARIS (53)] et également avec la taille et l'âge de l'arbre [DATTA (30)]. Les chiffres donnés par les auteurs diffèrent dans des proportions importantes; pour *H. antidysenterica*, SCHROFF, BAL et DHIR (62) trouvent 2,55 à 4,01 pour 100 d'alcaloïdes totaux, le maximum étant atteint pour des arbres de 8 à 12 ans d'âge. SIDDIQUI et ses collaborateurs (73) donnent les valeurs suivantes :

	Alcaloïdes totaux	Conessine
<i>H. febrifuga</i> d'Afrique	1,2 %	0,7 %
<i>H. antidysenterica</i> de l'Inde.....	2,2 %	0,25 %

en reconnaissant que l'espèce africaine contient plus de conessine et que celle-ci est plus facile à séparer. A côté de ces principes, ces auteurs ont isolé d'*H. febrifuga* des constituants non alcaloïdiques : acides stéarique et palmitique, sitostérol et deux composés neutres non azotés, non identifiés.

La constitution chimique des divers alcaloïdes isolés, en particulier de l'écorce, n'est encore actuellement que très mal connue. Le plus important étant la conessine, c'est sur elle qu'ont porté surtout les travaux. Actuellement, le seul fait certain est la structure isoquinoléique de ce composé, structure à rapprocher de celle des alcaloïdes de l'ipéca, en particulier de l'émétine. Ne rappelons pour mémoire, sans être complet, que les travaux de POLSTORFF et SCHIRMER (57-58), ULRICI (76), PYMAN (59), GHOSH et GHOSH (35), BERTHO et collab. (6 à 9), SIDDIQUI et collab. (63 à 73), que nous ne pouvons qu'évoquer ici pour nous attacher avec un peu plus de détail aux propriétés pharmacologiques et thérapeutiques.

Cette question est, par ailleurs, assez complexe. Les études ont porté souvent sur des espèces différentes et ont été faites soit *in vitro*, soit *in vivo*. Si on tient compte en plus du fait de l'utilisation soit de la plante elle-même, soit d'extraits, soit d'alcaloïdes totaux ou de leurs iodobismuthates ou de la conessine, il n'y a pas à s'étonner que cette littérature révèle parfois des faits contradictoires.

Les *Holarrhena* ont été réputées antimalariques. Il semble bien qu'il n'en soit rien. En dehors d'autres observations, citons le récent

travail de LAVIER et collab. (45), dans lequel les auteurs rapportent des crises de paludisme chez des malades traités à la conessine pour dysenterie amibienne. Son action diurétique ne doit pas non plus être retenue, comme nous le verrons plus loin. Nous ne nous arrêterons pas davantage à la propriété de la conessine d'inhiber la croissance du bacille de Koch *in vitro* [MEISSNER et HESSE (50)], bien que cette dernière propriété puisse être d'un intérêt certain. La majorité des travaux suscités par les Holarrhena ont trait à leur action dans la dysenterie amibienne sur laquelle nous allons maintenant insister, puisqu'elle constitue la base de notre étude.

Nous verrons plus loin, comme introduction à notre méthode expérimentale, le résumé des travaux effectués sur l'activité de la conessine sur les amibes *in vitro*, comparée à celle de l'émétine. Disons simplement que les chiffres obtenus sont du même ordre, avec même certains avantages pour la conessine. Tous ces travaux étaient évidemment inspirés par le fait que, dans leurs pays d'origine, les Holarrhena étaient depuis longtemps utilisés par les indigènes contre la dysenterie amibienne. Quant aux essais effectués sur une base scientifique par les médecins coloniaux, ils remontent évidemment assez loin. Nous verrons que les résultats obtenus sont parfois contradictoires, et ceci tient à plusieurs faits, comme nous l'avons laissé entendre plus haut.

En premier lieu, nous devons dire que les tentatives thérapeutiques ont été faites en divers points du globe où poussent des Holarrhena d'espèce différente. Bien qu'il ait été montré que, dans l'ensemble, les compositions en alcaloïdes fussent comparables, il faut cependant tenir compte du pourcentage en conessine qui, jusqu'à plus ample informé, reste le principe le plus actif contre la dysenterie amibienne. Nous avons vu que les écorces africaines semblaient en renfermer plus; or, la plupart des essais ont été effectués aux Indes.

Soulignons de plus, dès à présent, quelques considérations cliniques, puisque nous aborderons le problème thérapeutique. Il est inutile de rappeler le polymorphisme des manifestations cliniques de la dysenterie amibienne et, en particulier, les différences inhérentes aux diverses latitudes. Si on joint à ce fait les variations des symptômes au cours de l'évolution de la maladie, il n'est peut-être pas étonnant de voir l'opinion de nombreux chercheurs de bonne foi différer très notablement.

Si nous entrons un peu plus dans le détail, nous retrouvons des faits loin d'être négligeables ayant trait aux formes pharmaceutiques, au mode d'administration et à la posologie. Disons de suite que très rapidement les médecins ont été conduits à adopter la voie orale pour les traitements. En effet, la littérature ne manque pas de signaler les désavantages des injections sous-cutanées ou intramusculaires, accompagnées de douleurs et même d'escharres. Il n'en résulte, semble-t-il, qu'un avantage, celui d'une thérapeutique plus facile à mettre en œuvre (si la bonne volonté du malade

s'y prête) et plus aisée à supporter, du moins dans ses effets immédiats. La voie intraveineuse ne semble pas non plus avoir été continuée très longtemps.

L'absorption nous conduit en premier lieu à la poudre de l'écorce de tige, avec des doses en rapport inverse de la teneur en alcaloïdes totaux. En ce qui concerne *H. antidyenterica*, titrant par exemple 12 pour 1.000, CHOPRA (24) administre 3 g. par jour ou 5 cm³ d'un extrait fluide. Il préconise également les chlorhydrates d'alcaloïdes totaux (0,25 g. à 0,50 g.) par jour. Après lui, de nombreux auteurs se sont adressés à des dérivés insolubles, tannates et surtout iodobismuthates de ces alcaloïdes totaux. Bien que l'étude pharmacologique et thérapeutique de tous les alcaloïdes des *Holarrhena* soit encore loin d'être terminée, on ne peut s'empêcher d'éprouver quelque crainte à juger de l'efficacité d'un mélange dont on ne connaît pas bien l'activité et la toxicité des constituants. C'est pourquoi nous pensons qu'une opinion plus solide n'a pu en réalité être dégagée que le jour où la thérapeutique a pu disposer de chlorhydrate de conessine en quantité suffisante pour ses essais. Cette date n'est en fait pas tellement éloignée et nous ferons principalement état des travaux français sur cette question.

Il nous faut dire qu'en dehors de son intérêt doctrinal, l'utilisation de la conessine (extraite des *Seoulous* africains) a également sa source dans la fâcheuse pénurie des médicaments au cours de la dernière guerre, pour ne pas dire la quasi impossibilité de se procurer parfois de l'émétine. Les travaux ont montré que la conessine n'était pas ce qu'on convient d'appeler un succédané, terme qui n'évoque que trop celui de pis-aller thérapeutique, mais un médicament d'une efficacité certaine.

Ces quelques remarques faites, voyons maintenant les résultats obtenus.

Selon MANSON-BAHR (48), la conessine, le chlorhydrate de kurchine et l'iodobismuthate des alcaloïdes du kurchi ne se sont pas révélés satisfaisants au cours d'une étude portant sur 535 cas. ADAMS (3) n'obtient pas de meilleur succès thérapeutique. CHAUDHURI et CHAUDHURI (22) considèrent que le kurchi seul est d'une faible activité. Tels sont les résultats défavorables.

PAYNE (55) et RAIL (60) reconnaissent à la plante et aux iodobismuthates une petite valeur, tandis que PATWARDHAN (54) préconise la plante dans l'amibiase chez l'enfant. CRAIG (28) ne recommande l'utilisation du kurchi que dans les pays d'origine, eu égard de son prix de revient.

A côté de ces opinions peu encourageantes, nous trouvons depuis vingt ans des succès suffisamment nombreux et significatifs pour être mis en évidence. ACTON et CHOPRA (1-2) ne craignent pas de préférer le kurchi à l'émétine, tandis que MAJUMDAR (47) met les deux produits sur le même plan. GHOSH (34) parle d'« agent curatif puissant ». CHOPRA et CHOPRA (25) écrivent que les

alcaloïdes du kurchi s'avèrent presque aussi actifs que l'émétine, même dans les cas aigus, mais reconnaissent qu'ils sont sans effet dans l'hépatite amibienne.

Les travaux de TANGUY, ROBIN et RAOULT (75) à Dakar, en 1947, ont apporté des faits très précis sur l'utilisation du chlorhydrate de conessine dans la dysenterie amibienne. Bien que ne portant que sur douze cas, on ne peut manquer de souligner les excellents résultats apportés par ces auteurs.

Les travaux plus récents de LAVIER, CROSNIER et MERLE (45), faisant suite à ceux de CROSNIER et collab. (29) sur les extraits d'*H. floribunda*, apportent une nouvelle confirmation de l'efficacité certaine du chlorhydrate ou du bromhydrate de conessine. L'étude a porté sur quarante-deux cas d'amibiase aiguë « réchauffée » et surtout dans des cas d'émétino-résistance. Les examens parasitologiques et rectoscopiques montrent des résultats qui ne laissent pas d'être excellents.

Nous venons de dire que le sel d'alcaloïde employé était le chlorhydrate ou le bromhydrate. Du point de vue pharmacologique, ces deux composés présentent une petite différence. Si le dernier est plus particulièrement préconisé, c'est à cause de sa teneur en brome, cet élément devant jouer un rôle sédatif sur le système nerveux. En effet, la conessine, prise aux doses d'environ 0,50 g. par jour de chlorhydrate, exerce sur le système nerveux de certains sujets (dystonie neurovégétative ou imprégnation éthylique, selon LAVIER), des effets excitants pouvant se traduire par de l'agitation et de l'insomnie. Il est parfois nécessaire d'adjoindre à la médication certains sédatifs nerveux (bromures, barbituriques), mais à faible dose. Notons qu'il est peut-être nécessaire d'administrer des doses un peu accrues de bromhydrate par rapport à celles du chlorhydrate, le pourcentage de base de ces deux composés étant respectivement 68,80 et 76,58.

Par ailleurs, la conessine est absolument dépourvue de toxicité aux doses thérapeutiques, ainsi qu'en témoignent les essais effectués sur l'animal [PARIS (52), SCHMIT¹]. Nous verrons plus loin au cours de notre étude qu'il n'y a pas d'accumulation notable dans l'organisme.

Ayant ainsi retracé brièvement l'histoire des *Holarrhena*, nous allons maintenant entreprendre la relation de nos travaux destinés à rechercher les bases expérimentales de l'activité de la conessine, avant d'apporter nos observations cliniques.

(1) M^{lle} SCHMIT : Thèse de Doctorat en Pharmacie en cours. Résultats non publiés actuellement.

CHAPITRE II

ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ELIMINATION ET DE LA REPARTITION DE LA CONESSINE CHEZ L'HOMME

I. — Rappel bibliographique.

Il est toujours intéressant, quand cela est possible, de connaître au cours d'une thérapeutique le sort, la répartition et l'élimination des produits administrés aux malades. Ces études sont plus particulièrement dignes d'intérêt quand il est question de substances antibiotiques, étant donné qu'il s'agit de réaliser dans l'organisme une concentration minima pour obtenir l'effet désiré. Dans le domaine qui retient ici notre attention, cette question est assez complexe, car les agents pathogènes responsables de la dysenterie amibienne sont localisés à certains groupes; une étude des taux de conessine réalisés dans le sang circulant risquerait de conduire à une interprétation des plus délicates. Bien plus intéressant serait de connaître les concentrations obtenues dans le contenu intestinal, et plus particulièrement au niveau des lésions. C'est donc dans ce but que nous avons entrepris une étude chimique destinée à mettre au point une méthode pratique de dosage de l'alcaloïde.

En fait, TANGUY, ROBIN et RAOULT (75) avaient déjà examiné l'élimination urinaire de la conessine chez leurs malades et l'avaient trouvé lente, irrégulière et parfois importante. Lente, car il est possible de mettre en évidence le produit dans les urines 18 jours après l'arrêt d'un traitement de 4,10 g. Irrégulière, car on peut voir l'élimination journalière passer de 140 à 60 mg. en une journée, remonter pour redescendre ensuite en suivant parfois grossièrement les variations de la diurèse. Enfin, ces auteurs insistent sur le fait que la quantité d'alcaloïde retrouvée dans l'urine (18 à 50 p. 100) montre que chez certains sujets l'élimination par la muqueuse intestinale n'atteint que la moitié de la dose ingérée.

Nous avons été surpris moins par les taux importants réalisés dans l'urine que par leur coexistence avec la lenteur de l'élimina-

tion, mais il faut reconnaître qu'il n'y a pas là une incompatibilité absolue. Mais c'est surtout l'irrégularité des courbes qui nous a incité à étudier cette question. Il nous fallait pour cela une technique de dosage qui fût spécifique, précise et d'application relativement aisée pour permettre d'assez nombreux dosages. Ce sont ces recherches que nous allons exposer maintenant.

II. — Dosage de la conessine en solution pure.

1) MÉTHODE NÉPHÉLÉ MÉTRIQUE.

Nous avons utilisé pour l'étude sur les cultures d'amibes des solutions de chlorhydrate de conessine, ce sel correspondant à 76,58 p. 100 de base. Ignorant si ces solutions aqueuses étaient stables, nous les avons préparées aseptiquement et, pour plus de sûreté, filtrées à la bougie, puis conservées dans un cryostat. Au début, nous les avons renouvelées fréquemment (tous les quatre jours), cette précaution étant d'ailleurs inutile car leur stabilité est parfaite.

Pour effectuer des dosages sur de minimes quantités, l'idéal eût été de posséder une réaction colorée de la conessine, même non étroitement spécifique, à la condition qu'elle ne fût pas donnée par un composé normal des urines et des matières fécales. En réalité, il n'existe pas à notre connaissance une telle réaction. Avec ce que nous savons sur la constitution chimique de cet alcaloïde, nous avons essayé des réactions du noyau et des substituants, mais sans succès. Il restait donc à examiner les réactions, dites générales, des alcaloïdes.

Par leurs dosages dans l'urine, TANGUY, ROBIN et RAOULT (75) s'étaient adressés à l'appréciation du trouble obtenu par l'addition d'iodomercurate de potassium en milieu acide (réactif de TANRET) à l'urine déféquée au plomb et vérifiée exempte de peptones qui donnent, dans ce cas, un précipité. Il faut opérer avec des teneurs inférieures à 45 mg. par litre.

En fait, les dosages néphélémétriques sont toujours d'application un peu délicate. La densité optique du milieu trouble réalisé dépend de la taille des grains de précipité, et de multiples facteurs interviennent sur celle-ci : vitesse d'affusion du réactif, composition du liquide intergranulaire, etc...

Nous avons essayé sur nos solutions aqueuses en mesurant l'opacité au moyen de l'électrophotomètre de Meunier (écran vert, diaphragme 10, cuve de 16 mm.) et du photomètre de Vernes. Les courbes obtenues ne sont pas des droites, ce qui n'a d'ailleurs pas une grande importance. Mais nous n'avons pas pu les reproduire identiques à elle-même pour chaque expérience. Il serait donc nécessaire, à notre avis, de faire une gamme pour chaque dosage.

Un autre point délicat réside dans le fait qu'au début, après l'affusion du réactif précipitant, on obtient un louche plus ou moins colloïdal qui se transforme en précipité par la suite. Même en attendant 20 minutes, comme le préconise la technique, il arrive que deux solutions de même teneur en alcaloïde donnent deux chiffres assez différents. Nous réservant de voir plus tard les résultats obtenus avec de l'urine normale additionnée de conessine, nous avons cherché dans une autre voie.

Bien que peu tenté par la néphélémétrie, nous avons essayé la précipitation au moyen de l'iode. Les résultats nous ont semblé beaucoup plus constants. Utilisant une solution de chlorhydrate de conessine à 20 mg. par litre, nous avons prélevé des quantités variables (0 à 2,25 cm³), complété à 10 cm³ avec de l'eau distillée et ajouté 0,5 cm³ de solution d'iode centinormale goutte à goutte, en agitant. Après 15 minutes de repos, les tubes sont agités modérément pour éviter la formation de bulles d'air et examinés au photomètre de Meunier (écran vert, diaphragme 10, cuve de 1 cm. d'épaisseur utile). Un témoin sans conessine permet de connaître l'absorption de base.

TABLEAU I

TUBES	Sol. de Chlor. de conessine (en cm ³)	Eau distillée (en cm ³)	Sol. d'iode centinormale (en cm ³)	Chl. de cones- sine par tube (en g)	Divisions du tambour
1	0	10	0,5	0	21
2	1,00	9	0,5	20	57
3	1,25	8,75	0,5	25	69
4	1,50	8,50	0,5	30	79
5	1,75	8,25	0,5	35	99
6	2,00	8	0,5	40	90
7	2,25	7,75	0,5	45	111

La courbe obtenue avec ces chiffres n'est pas une droite, la densité optique du liquide trouble croissant plus vite que la concentration en conessine. Par ailleurs, comme dans le cas précédent, les résultats ne sont valables qu'entre certaines limites : au-dessus de 45 γ, il devient difficile, pour ne pas dire impossible, d'obtenir plusieurs résultats correspondants. Enfin, disons pour terminer que l'étude de l'urine et des matières fécales nous a mis dans l'obligation d'abandonner ce procédé.

2) MÉTHODE COLORIMÉTRIQUE.

Nous avons essayé par la suite, en nous tenant toujours aux réactifs généraux des alcaloïdes, d'utiliser la précipitation de l'iodobismuthate de conessine. On sait que PICON (56) a préconisé la formation de composés de ce genre pour le dosage de traces

de bismuth. L'iodobismuthate d'alcaloïde formé est en effet soluble dans certains solvants volatils tels que la cyclohexanone, en donnant une teinte jaune rougeâtre se prêtant à un dosage colorimétrique. La mise en œuvre de ce procédé pour doser non le métal, mais l'alcaloïde, nous a conduit à un certain nombre de difficultés. Les conditions sont, en effet, différentes. En premier lieu, le précipité formé est soluble dans un excès de réactif, ce qui peut être gênant quand on ne connaît pas approximativement la quantité à doser. Par ailleurs, il faut éliminer soigneusement l'excès du réactif précipitant (soluble lui-même dans le cyclohexanone), ce qui ne se fait pas sans perte et changement de composition du précipité formé. C'est pourquoi nous n'avons pas insisté. Après d'autres essais infructueux dans des domaines différents, nous avons pensé utiliser la précipitation par l'acide silicotungstique. Cette méthode nous a donné des résultats excellents.

La technique la plus précise de dosage des alcaloïdes par précipitation silicotungstique suivie de colorimétrie est due à MASCRE et LOISEAU (49). Le principe en est le suivant : l'acide silicotungstique, en milieu chlorhydrique, donne avec le chlorure titanéux (réducteur) une intense coloration bleue qui est quantitative. Si donc on précipite par un alcaloïde une fraction de l'acide silicotungstique d'une solution titrée, il suffit d'apprécier colorimétriquement ce qui reste après élimination du précipité par centrifugation pour connaître la quantité d'alcaloïde ajouté. Chaque alcaloïde possède un coefficient de précipitation qui lui est propre. Les deux auteurs ont ainsi réalisé, en solution pure, des dosages pour des concentrations en alcaloïdes de l'ordre de 1 à 2 p. 100 au moyen du photomètre de Pulfrich.

Partant de leur travail, nous avons pu, en utilisant le photomètre de Meunier avec des cuves de grande épaisseur utile, doser avec une excellente précision des fractions de milligramme de chlorhydrate de conessine.

Réactifs.

- | | |
|--|----------------------------|
| 1) Acine silicotungstique | 0,500 g. |
| Acide chlorhydrique ($d = 1,19$) | 2 cm ³ |
| Eau distillée | q.s.p. 100 cm ³ |

Cette solution est de très bonne conservation (plusieurs mois).

- | | |
|--|--------------------|
| 2) Solution commerciale à 15 p. 100 de chlorure titanéux | 10 cm ³ |
| Acide chlorhydrique 2 N | 90 cm ³ |

Cette solution, de couleur violette, se conserve très bien dans une atmosphère de CO².

- | | |
|------------------------------|-----------------------------|
| 3) Acide chlorhydrique | 20 cm ³ |
| Eau distillée | q.s.p. 1000 cm ³ |

Etalonnage de la solution d'acide silicotungstique.

Nous avons mélangé des quantités croissantes de solution silicotungstique avec la solution chlorhydrique à 2 p. 100, le volume total faisant 10 cm³, et ajouté 0,2 cm³ de solution de chlorure de titane. La coloration bleue est immédiate et stable, mais il est préférable de faire la lecture de suite, particulièrement quand les solutions sont un peu vieilles (plusieurs mois). En effet, dans ces conditions, au bout de 10 minutes, l'erreur par défaut peut atteindre 5 p. 100, alors qu'en faisant la lecture dans la minute qui suit l'addition du réactif titaneux, la densité optique est identique avec des solutions neuves et des solutions de 6 mois.

Mesure au photomètre de Meunier (écran rouge, diaphragme 10, cuve de 16 mm. d'épaisseur utile).

TABLEAU II

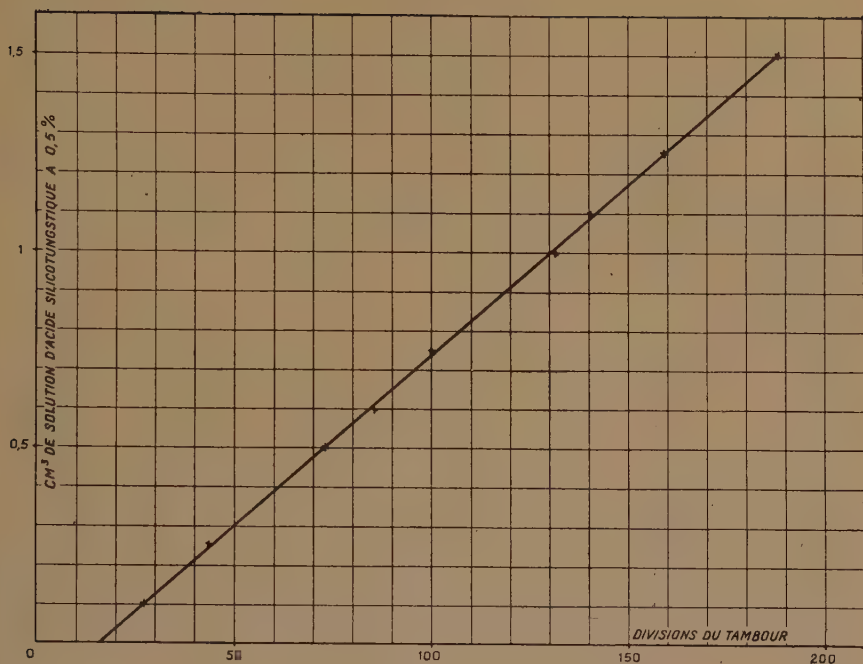
TUBES	Sol. acide silicotungstique à 0,5 p. 100 (en cm ³)	Solution chlorhydrique à 2 p. 100 (en cm ³)	Sol. de chlorure titaneux (en cm ³)	Divisions du tambour
1	0	10	0,20	16,0
2	0,10	9,90	0,20	27,5
3	0,25	9,75	0,20	43,5
4	0,50	9,50	0,20	73,0
5	0,60	9,40	0,20	85,0
6	0,75	9,25	0,20	100,0
7	1,00	9,00	0,20	130,5
8	1,10	8,90	0,20	140,5
9	1,25	8,75	0,20	159,0
10	1,50	8,50	0,20	188,0

Ces résultats sont consignés dans la courbe ci-dessous. Nous n'avons pas retranché l'absorption de base (16 divisions du tambour). Il est de même inutile de calculer, pour le travail futur, la quantité d'acide silicotungstique dans chaque tube. Cette courbe montre de façon évidente que la loi de Beer-Lambert s'applique parfaitement au cas présent. Les erreurs sont minimales (2 p. 100 environ).

Réalisation du dosage du chlorhydrate de conessine en solution pure.

Nous avons utilisé pour cet essai la solution suivante :

Chlorhydrate de conessine 1 g.
Eau chlorhydrique à 2 p. 100..... q.s.p. 1000 cm³



Etant donné que l'étalonnage de notre solution d'acide silicotungstique avait été effectué sur un volume de 10 cm³ (avant l'addition du réactif titaneux), il nous fallait faire la précipitation dans un volume supérieur. Nous avons fixé celui-ci à 20 cm³.

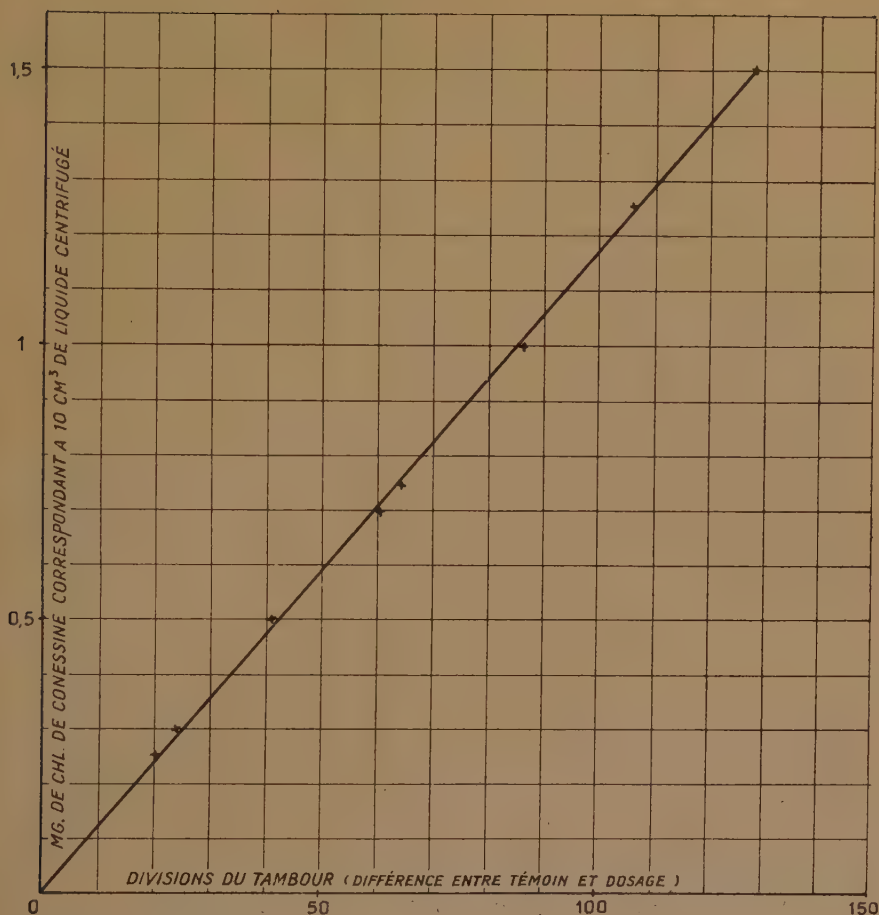
Quelques essais qualitatifs nous ayant montré les quantités de chlorhydrate d'alcaloïde nécessaires pour enlever entre le dixième et les deux tiers de l'acide silicotungstique présent, nous avons défini le protocole opératoire suivant :

Des volumes variables de la solution de chlorhydrate de conesine (0,5 à 3 cm³) sont complétés à 17 cm³ avec la solution chlorhydrique à 2 p. 100 dans des tubes à centrifuger cylindro-coniques. On ajoute alors 3 cm³ de solution silicotungstique à 0,5 p. 100. On mélange avec un agitateur fin et on centrifuge quelques minutes après. Le précipité se colmate très facilement dans le fond du tube et le liquide surnageant est parfaitement clair. (Nous avons d'ailleurs vérifié photométriquement qu'il en était ainsi, car ce liquide possède la même densité optique qu'un mélange de 17 cm³ d'eau chlorhydrique à 2 p. 100 et 3 cm³ de solution silicotungstique). On prélève 10 cm³ de liquide surnageant, auquel on ajoute 0,2 cm³ de réactif titaneux, et on effectue la mesure colorimétrique. On fait parallèlement un témoin (tube 10) sans alcaloïde.

Voir tableau III ci-après.

TABEAU III

TUBES	Solution de chlor. de conessine à 1 p. 1.000 (en cm ³)	Eau chlorhydrique à 2 p. 100 (en cm ³)	Solution d'acide silico-tungstique à 0,5 p. 100 (en cm ³)	CENTRIFUGATION DU MÉLANGE				Volume du prélèvement après centrifugation (en cm ³)	Réactif titaneux (en cm ³)	Divisions du tambour	Divisions du tambour (différence en- tre ténolite et dosagel)
1	0,50	16,50	3					10	0,2	167	21
2	0,60	16,40	3					10	0,2	164	24
3	1,00	16,00	3					10	0,2	147	41
4	1,40	15,60	3					10	0,2	128	60
5	1,50	15,50	3					10	0,2	124	64
6	2,00	15,00	3					10	0,2	101	87
7	2,50	14,50	3					10	0,2	82	106
8	2,60	14,40	3					10	0,2	77	111
9	3,00	14,00	3					10	0,2	60	128
10	0	17,00	3					10	0,2	188	0



Calcul des résultats.

Les quantités de chlorhydrate de conessine introduites dans le mélange primitif avant centrifugation (20 cm³) sont indiquées dans la deuxième colonne, où il suffit de remplacer les cm³ par des milligrammes.

Comme nous prélevons après la centrifugation 10 cm³ (c'est-à-dire la moitié), la quantité d'alcaloïdes correspondant au volume sur lequel est effectuée la réaction colorée est la moitié de celle du départ. C'est ce qui est indiqué dans la courbe ci-dessous.

Cette courbe est une droite passant par l'origine des coordonnées. La précision obtenue pour ce dosage est, comme on le voit, excellente.

Pour titrer une solution de chlorhydrate de conessine de concentration voisine de la nôtre, il suffit d'en prélever un volume compris entre 0,5 et 3 cm³ (soit A cm³), d'y ajouter (17 — A) cm³

d'eau chlorhydrique, puis 3 cm³ de solution silicotungstique, de centrifuger et prélever 10 cm³ du liquide surnageant, d'ajouter 0,2 cm³ de réactif titaneux et de passer au photomètre. Si on obtient une lecture de tambour de B divisions, la quantité de chlorhydrate de conessine par litre sera déterminée facilement.

a) Au moyen de la courbe :

Il suffit de regarder à combien correspond dans l'échelle des ordonnées la valeur (188 — B), soit C. La valeur cherchée est :

$$C \times 2 \times \frac{1.000}{A} = \frac{2.000 C}{A} \text{ mg. par litre.}$$

b) En connaissant la valeur correspondant à une différence de 100 divisions de tambour entre témoin et dosage :

100 divisions correspondent à 1,176 mg. de chlorhydrate de conessine dans les 10 cm³ de liquide clair centrifugé, et évidemment au double, soit 2,352 mg., dans le volume initial. La valeur est :

$$\frac{C}{100} \times 2 \times 1,176 \times \frac{1.000}{A} = \frac{23,52 C}{A} \text{ mg. par litre.}$$

De ces courbes, nous pourrions encore déduire le coefficient de précipitation de la conessine par l'acide silicotungstique. Cela nous semble inutile pour les dosages. Notons cependant qu'il permettrait de connaître le rapport du nombre des molécules d'acide silicotungstique et de conessine base dans le silicotungstate de conessine. Il faudrait se souvenir dans les calculs que 1 g. de conessine correspond à 765,8 mg. de base.

Quoi qu'il en soit, nous voyons que nous avons en main une méthode très précise de dosage de cet alcaloïde, du moins en solution pure. Les pages qui vont suivre vont nous montrer que le problème est singulièrement plus compliqué en milieu biologique.

III. — Dosage de la conessine dans les matières fécales.

Il n'est pas sans intérêt de connaître si on peut mettre en évidence et éventuellement doser la conessine dans les matières fécales. En effet, le fait de savoir que l'alcaloïde est présent dans l'urine indique qu'il a été absorbé au niveau de l'épithélium intestinal et est ensuite passé dans le sang. Mais ce phénomène physiologique est-il complet ou simplement partiel? Pour l'établissement d'un bilan de répartition, cette notion est évidemment de première importance. C'est pourquoi nous avons cru utile de l'examiner.

Avant d'entreprendre l'étude des fèces de malades traités, nous nous sommes attaché à retrouver quantitativement le chlorhydrate de conessine ajouté selon un taux connu à des dilutions de matières fécales d'un individu normal.

Nous avons effectué ces dilutions au centième avec de l'eau distillée, les matières étant prélevées en plusieurs endroits du bol fécal. Cette dilution est évidemment très trouble et très colorée et exige un traitement préalable destiné à l'obtention d'un liquide si possible limpide et incolore. Disons de suite que la simple clarification ne peut être obtenue par filtration sur les papiers filtres courants même de texture très serrée, ni par la centrifugation avec les appareils courants (6.000 tours par minute). On peut par contre obtenir un filtrat limpide (mais coloré) en utilisant des bougies de terre réfractaire ou même des filtres de verre fritté très fin, mais ce procédé n'est pas très pratique, la filtration étant excessivement lente. Nous avons donc eu recours de suite à une méthode chimique de défécation en nous adressant à la plus courante qui consiste à additionner la dilution fécale au 1/100 du dixième de son volume de Réactif de Courtonne (solution aqueuse à 10 p. 100 d'acétate neutre de plomb) puis d'éliminer l'excès de plomb par quelques grammes de sulfate de sodium cristallisé. Par filtration ultérieure, on obtient un liquide limpide. Cependant, nous avons remarqué qu'avec certaines selles très colorées, il n'était pas rare d'obtenir un filtrat lui-même coloré. C'est pourquoi nous avons préféré utiliser au lieu du Réactif de Courtonne l'acétate basique de plomb (Extrait de Saturne) bien plus concentré en métal et surtout défécant plus énergique. Quant à l'élimination du plomb en excès, nous l'avons effectuée non pas avec le sulfate de sodium employé tel mais avec une solution concentrée (30 p. 100), ce qui permet de réaliser avec plus de précision un volume total déterminé.

Ayant été conduit par la suite à acidifier ultérieurement les filtrats au moyen d'acide chlorhydrique, nous avons été surpris de constater qu'il se produisait souvent une précipitation qui n'était pourtant pas due à une insuffisance de sulfate de sodium. En effet, le filtrat ne précipitait pas par addition d'une nouvelle quantité de sulfate, se trouvant d'ailleurs en large excès. Le fait reste assez difficilement explicable étant donné que le sulfate de plomb est beaucoup moins soluble que le chlorure. Sans nous attacher à expliquer ce phénomène, nous avons utilisé par la suite, pour l'élimination du plomb, la solution suivante :

Sulfate de sodium cristallisé officinal	25 grammes
Chlorure de sodium	25 grammes
Eau distillée	q. s. p. 100 cm ³

Après divers essais destinés à fixer les conditions opératoires répondant à tous les cas, nous nous sommes arrêté à la technique suivante de défécation :

Dilution de matière fécale à 1 p. 100	50 cm ³
Extrait de Saturne	4 cm ³
Solution sulfate-chlorure	6 cm ³

Il est inutile de faire une première filtration après l'addition de l'Extrait de Saturne. Le volume total étant de 60 cm³ (pour 50 cm³ de dilution fécale), il suffit dans les calculs de multiplier les résultats par 6/5.

Ce point étant fixé, nous avons essayé d'effectuer des dosages de conessine par néphélémétrie au moyen de l'iode, cet alcaloïde ayant été ajouté à la dilution fécale. Nous serons très bref sur les résultats car ces essais n'ont jamais conduit à un résultat satisfaisant; les chiffres trouvés étaient contaminés entachés d'une erreur par défaut variant entre 15 et 35 p. 100.

Il était évident que pouvait être incriminée la défécation plombique surtout effectuée sur un chlorhydrate d'alcaloïde : en effet, en dehors du fait que l'alcaloïde pouvait être entraîné par l'énorme précipité constitué au sein du liquide, on pouvait penser qu'il donnait lui-même un chlorure de plomb insoluble, libérant la base elle-même insoluble. Cependant, on pouvait penser à l'encontre que les très faibles quantités de chlorhydrate de conessine (1 mg.) étaient au-dessous de la limite de solubilité.

Pour vérifier ceci, nous avons effectué sur des solutions de chlorhydrate de conessine dans l'eau distillée la défécation plombique signalée plus haut. Trois titrages ont donné les résultats suivants :

Chlorhydrate de conessine à doser	0,75 mg.	1 mg.	1,25 mg.
Chlorhydrate de conessine retrouvé			
par dosage	0,73 mg.	0,97	1,20 mg.

L'erreur par défaut est de l'ordre de 4 p. 100.

En conséquence, les erreurs du dosage néphélémétrique sont dues à autre chose. Ayant vérifié que la présence de sulfate et de chlorure de sodium n'interférait pas, nous avons conclu que la méthode était difficilement applicable et nous nous sommes rapidement tourné vers la technique à l'acide silicotungstique dont nous avons parlé plus haut. Les résultats ont été très rapidement satisfaisants.

Nous avons commencé par rechercher si les fèces normales ne contenaient pas de composé biologique susceptible de précipiter par l'acide silicotungstique. En réalité, ce composé réagit avec un certain nombre de corps et nous aurons l'occasion d'en reparler à propos de l'urine. Quant aux matières fécales, une série d'essais (15) portant sur des individus normaux à régime alimentaire variable ont toujours été négatifs. Par contre, nous nous sommes aperçu que les filtrats obtenus après défécation plombique, bien qu'apparemment limpides et incolores, avaient une densité optique très

légèrement supérieure à celle de l'eau distillée (3 divisions de tambour au maximum dans nos conditions opératoires). Pour tourner cette petite difficulté, et conserver la précision du dosage, nous avons cru utile d'en tenir compte. Voici les résultats d'un dosage montrant en même temps que la défécation plombique n'entraîne pas de perte.

TABLEAU IV

	BALLON I conessine + matières fécales	BALLON II matières fécales seules	BALLON III solution de conessine déféquée	BALLON IV solution de conessine non déféquée
Sol. de chlorhydrate de conessine à 2 p. 1.000	2 cm ³	0	2 cm ³	2 cm ³
Eau distillée ...	0	0	48 cm ³	58 cm ³
Dilution de selles à 1 p. 100	48 cm ³	50 cm ³	0	0
Extrait de Saturne	4 cm ³	4 cm ³	4 cm ³	0
Sol. de sulfate plus chlorure.	6 cm ³	6 cm ³	6 cm ³	6 cm ³

Ajouter les diverses solutions dans l'ordre. Agiter. Filtrer jusqu'à obtention d'un filtrat clair.

TABLEAU V

	Tube I	Tube II	Tube III	Tube IV	Tube V (témoin)
	cm ³	cm ³	cm ³	cm ³	cm ³
Filtrat	15	15	15	15	0
HCl pur	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34
Eau distillée	1,66	1,66	1,66	1,66	16,66
Solution d'acide silicotungstique à 0,5 pour 100	3	3	3	3	3

Comme nous le voyons, les conditions réalisées sont celles du dosage de l'alcaloïde en solution pure, l'acidité chlorhydrique de 2 p. 100 avant l'addition du réactif précipitant étant réalisée au moyen d'HCl pur.

de la propreté rigoureuse des faces parallèles de la cuve servant aux mesures photométriques. Connaissant la quantité de chlorhydrate d'alcaloïde contenue dans le ballon, on ramène facilement à 100 g. de matières en multipliant par 200.

En résumé, la méthode que nous préconisons est suffisamment précise pour l'expérimentation courante. Sa mise en œuvre est rapide (20 minutes pour un dosage) et se prête très bien au travail en série.

IV. — Dosage de la conessine dans l'urine.

Le dosage de la conessine dans l'urine semblait devoir être très facile. C'est pourtant lui qui nous a réservé le plus de difficultés. En effet, nous nous sommes aperçu de suite que l'urine normale (ou du moins provenant d'individus n'absorbant aucun alcaloïde) donnait un louche par addition de la solution d'acide silicotungstique en milieu acide.

Le premier composé à suspecter était l'albumine (1). Mais, ces urines étaient rigoureusement exemptes de protides. Nous avons alors pensé aux dérivés puriques ou pyrimidiques ou certains aminoacides. Nous avons essayé ceux dont nous disposions : guanine, uracile, xanthine, tryptophane, cystéine, mais sans résultat. Notre désir était moins de connaître ces composés gênants que de savoir comment les éliminer. Pouvaient être incriminés également la choline et des alcaloïdes présents dans l'alimentation normale (caféine du café ou du thé, par exemple) qui sont effectivement précipités par l'acide silicotungstique.

Nous avons fait de nombreux essais en vue de séparer ces composés gênants de la conessine que nous voulions doser. Sans les relater tous, disons simplement :

La défécation par l'acétate neutre de plomb ou l'acétate basique ne les supprime que très partiellement. A ce propos, signalons que cette défécation, signalée par TANGUY, ROBIN et RAOULT (75) se justifie parfaitement dans le cadre de leur technique, ces composés n'étant pas insolubilisés par le réactif de Tanret.

Ayant remarqué que l'importance du précipité parasite suivait grossièrement l'intensité de la coloration des urines, nous avons essayé des produits décolorants, soit par contact simple avec l'urine pendant des temps plus ou moins longs, soit en faisant passer l'urine sur une colonne chromatographique. Alumine, talc,

(1) Les protides précipitent en effet, même très dilués, par l'acide silicotungstique. Nous étudions actuellement avec P. POUILLAIN les possibilités d'une microméthode de dosage des protides sériques basée sur cette réaction.

charbon activé, etc., ou ne retiennent rien ou absorbent tout, composés gênants et alcaloïde. Les tentatives d'élution avec des produits divers n'ont pas été couronnées de succès.

La défécation par le ferrocyanure de zinc élimine complètement la conessine.

L'acétone empêche bien la formation d'un précipité avec une urine normale mais réduit dans des proportions considérables la sensibilité du dosage de l'alcaloïde.

Les essais d'oxydation ou de réduction sélective des produits parasites ne donnent aucun résultat satisfaisant.

Dans ces conditions, tout dosage devenait impossible, car des essais quantitatifs très approximatifs (du fait de la coloration propre de l'urine) effectués au moyen de la méthode à l'acide silicotungstique montraient que les urines normales donnaient une valeur qui, exprimée en chlorhydrate de conessine, correspondait à une dizaine de milligrammes par litre.

Nous avons donc pensé qu'il était impossible de réaliser un dosage précis en dehors d'une extraction spécifique de la conessine. L'hypothèse d'alcaloïdes alimentaires à l'état de traces ne nous semblait pas devoir être retenue : en effet, une expérience personnelle de 4 jours d'une alimentation surveillée, exempte d'alcaloïde, nous montra que nos urines continuaient de contenir des composés chimiques précipitables par l'acide silicotungstique. On pouvait donc espérer faire une extraction de la conessine en milieu alcalin, au moyen d'un solvant volatil, en l'espèce l'éther éthylique dans lequel cet alcaloïde est soluble à l'état de base.

Dans un premier temps, nous avons vérifié que les composés gênants ne se solubiliseraient pas dans l'éther en milieu alcalin.

Cinq échantillons d'urines « normales » provenant de divers individus et de nous-même ont été traités de la façon suivante : 40 cm³ d'urine sont additionnés de 1 cm³ d'ammoniaque et agités par trois fois consécutives avec 50 cm³ d'éther éthylique. Celui-ci est séparé et évaporé doucement au bain-marie dans une capsule. Le résidu est repris par 17 cm³ de solution chlorhydrique à 2 p. 100. A ce liquide limpide, on ajoute 3 cm³ de solution silicotungstique et on centrifuge. On prélève 10 cm³ du liquide centrifugé auxquels on ajoute 0,2 cm³ de réactif titaneux. On fait parallèlement un témoin avec 8,5 cm³ de solution chlorhydrique et 1,5 cm³ de solution silicotungstique.

Résultat : les lectures des divisions de tambour sont respectivement pour les 5 échantillons : 186 - 188 - 186 - 187 - 187 et pour le témoin : 188.

On peut donc conclure qu'il ne s'agit pas d'alcaloïde (du moins d'alcaloïde soluble dans l'éther) et qu'une séparation de la conessine peut être envisagée ainsi.

Dans un deuxième temps, nous avons recherché sur des solutions de chlorhydrate de conessine dans l'eau distillée si l'extraction était quantitative. Partant de volumes de 40 cm³ contenant

des quantités variables de sel d'alcaloïde, nous avons répété la même opération que précédemment. Tous les calculs étant faits, nous avons obtenu les résultats suivants :

Chlorhydrate de conessine

introduit en solution : 1,00 mg. 1,25 1,50 1,75 2,00 mg.

Chlorhydrate de conessine

retrouvé par dosage : 0,97 mg. 1,26 1,48 1,71 1,98 mg.

L'extraction est, comme on le voit, quantitative, l'erreur étant de 3 p. 100 au maximum.

La difficulté de cette technique réside malheureusement dans le temps qu'elle nécessite. Bien que prenant toutes les précautions voulues pour éviter les émulsions de l'éther avec l'eau, la séparation parfaite des deux liquides est longue. Par ailleurs, les quantités d'éther nécessaires sont importantes et le dosage est vraiment peu pratique si on désire faire une étude un peu complète.

Un certain nombre d'essais ultérieurs nous ont montré qu'on pouvait très bien se passer des ampoules à décantation. Opérant sur des volumes de liquide à extraire plus réduits (15 cm³) et avec une quantité d'éther proportionnelle, on peut très bien introduire le tout dans des tubes à centrifuger à fond rond de 40 cm³ bouchés à l'émeri ou munis d'une capsule vissée et agiter très fortement jusqu'à formation d'une émulsion. Le tube est ensuite centrifugé (4.000 tours par minute environ pendant 2 minutes). On obtient dans ces conditions une séparation parfaite des deux liquides. Il suffit ensuite de décanter le liquide supérieur avec une pipette munie d'un tuyau de caoutchouc placé à sa partie supérieure dont l'extrémité libre sert à l'aspiration. On peut ainsi décanter environ les 9/10 de l'éther qu'on met à évaporer. Cette opération étant répétée 3 fois et l'éther étant toujours évaporé dans la même capsule, il s'ensuit que la perte (théorique) n'excède pas 1 p. 1.000. Après la troisième extraction, la pipette est rincée avec de l'éther pur qui est ajouté à celui de la capsule.

Des essais quantitatifs ont montré qu'il en était réellement ainsi. Qui plus est, on peut réduire la proportion d'éther tout en conservant la même précision et extraire très facilement 20 cm³ de liquide avec 10 cm³ d'éther.

Il restait donc maintenant à essayer l'urine additionnée de chlorhydrate de conessine. Les résultats ont été extrêmement intéressants et satisfaisants.

Taux par litre (en mg.) de chlor-

hydrate de conessine 50 70 75 90 100 125 150

Trouvé par dosage 50 69 74 88 100 122 147

L'extraction a été faite sur 40 cm³ (2 tubes de 20 cm³) pour les concentrations inférieures à 100 mg. et sur 20 cm³ pour les autres.

Le pourcentage d'erreur est de 3 p. 100 environ, ce qui est très suffisant. Notons que nous n'avons jamais trouvé de chiffre supérieur à la théorie; ce qui prouve que les substances gênantes n'ont pas été extraites.

Ayant maintenant à notre disposition des techniques sûres de dosage, nous avons pu examiner l'élimination de l'alcaloïde chez l'homme. C'est ce que nous allons voir à présent.

V. — Etude de l'élimination de la conessine chez l'homme.

Nous avons groupé sous une seule rubrique les résultats des dosages que nous avons effectués chez l'individu normal ainsi que sur des malades afin de pouvoir mieux mettre en évidence les faits dans leur ensemble, les études cliniques devant prendre place ultérieurement.

I. — MATIÈRES FÉCALES.

Nous avons étudié ainsi une quinzaine de malades recevant par la bouche 500 mg. de chlorhydrate de conessine par jour (100 mg. toutes les 3 heures pendant 15 heures) durant 6 jours.

Les selles ont été homogénéisées et traitées comme nous l'avons décrit plus haut.

Dans aucun cas, nous n'avons pu mettre en évidence l'alcaloïde. Les recherches qualitatives au moyen des divers réactifs généraux ont été négatives et évidemment les essais de dosage par l'acide silicotungstique ont donné des résultats nuls, même en opérant sur des quantités de matière importante (10 g.) avec concentration après défécation.

Au cours d'un essai effectué sur nous-même (dont nous parlons plus loin à propos de l'urine) consistant en l'absorption de 500 mg. par jour pendant 6 jours, puis 300 mg. par jour pendant les 6 jours suivants, les résultats ont été strictement identiques.

2. — URINES.

Nos essais ont porté sur plusieurs malades traités (six). Nous ne rapporterons ici, pour ne pas compliquer l'exposé, que les résultats complets sur trois malades ayant absorbé 500 mg. par jour de produit pendant 5 jours. Comme la question du pouvoir diurétique de la conessine avait déjà été soulevée avant nous, nous avons profité du fait que nous devons tenir compte du volume urinaire pour le calcul de l'élimination journalière du médicament pour relever les valeurs de la diurèse (sans toutefois faire de courbe).

Les dosages ont été effectués sur un volume variable (20 à 80 cm³) suivant l'importance des résultats obtenus par une recherche qualitative préalable de l'alcaloïde. L'élimination a été suivie pendant 17 jours, l'arrêt des dosages ayant été décidé après trois résultats négatifs successifs.

Nous rapportons dans les pages qui suivent les résultats complets ainsi que trois courbes sur le même graphique.

TABLEAU VII

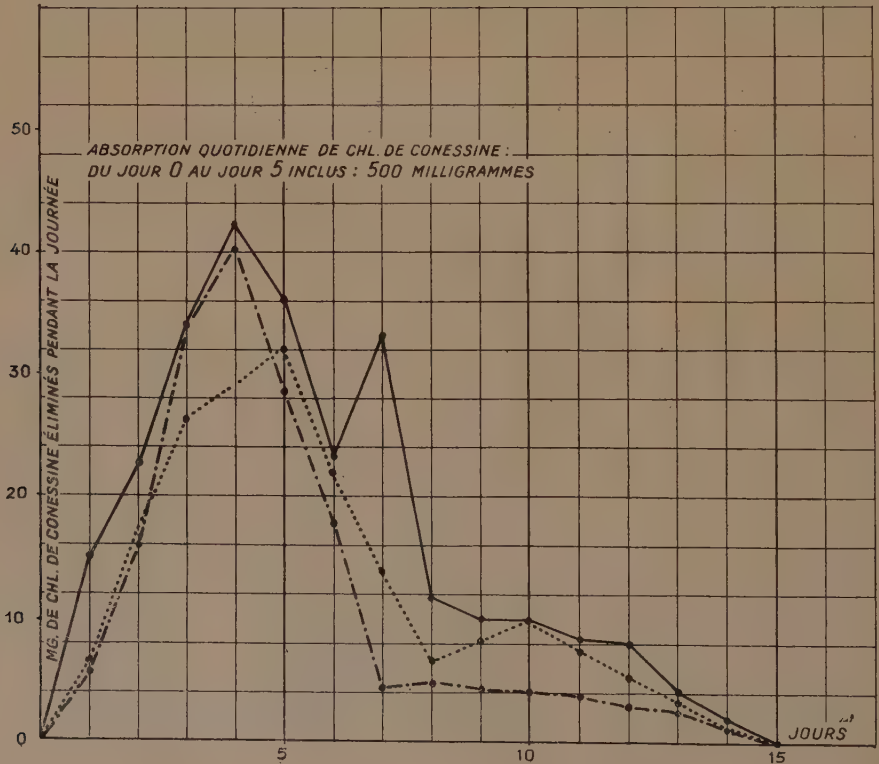
JOURS	Absorption journalière de chl. de conessine (en mg.)	Totalité du chl. de conessine absorbé (en mg.)	Chl. de conessine par l. d'urine (en mg.)	Volume urinaire (en cm ³)	Elimination journalière de chl. de conessine (en mg.)	Totalité du chl. de conessine éliminé (en mg.)
0	500	500				
1	500	1000	7,5	2100	15,0	15,0
2	500	1500	12,97	1750	22,7	37,7
3	500	2000	22,0	1550	34,1	71,8
4	500	2500	28,0	1500	42,0	113,8
5	500	3000	33,0	1100	36,3	150,1
6			14,0	1650	23,1	173,2
7			22,0	1500	33,0	206,2
8			6,5	1800	11,7	217,9
9			6,45	1550	10,0	227,9
10			5,0	2000	10,0	237,9
11			4,94	1700	8,4	246,3
12			5,16	1550	8,0	254,3
13			2,93	1500	4,4	258,7
14			1,08	1850	2,0	260,7
15			0	1900	0	
16			0	1700	0	
17			0	1700	0	

TABLEAU VIII

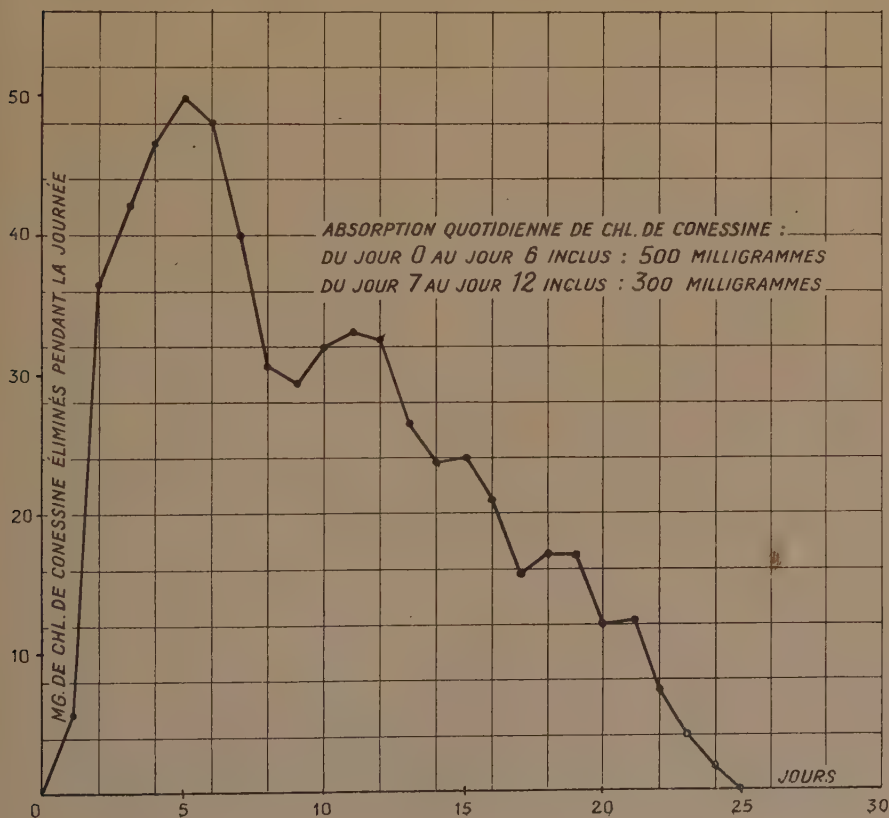
JOURS	Absorption journalière de chl. de conessine (en mg.)	Totalité de chl. de conessine absorbé (en mg.)	Chl. de conessine par l. d'urine (en mg.)	Volume urinaire (en cm ³)	Elimination journalière de chl. de conessine (en mg.)	Totalité de chl. de conessine éliminé (en mg.)
0	500	500				
1	500	1000	6	1070	6,4	6,4
2	500	1500	13	1350	17,5	23,9
3	500	2000	18,98	1375	26,1	50,0
4	500	2500	29	1000	29,0	79,0
5	500	3000	23,7	1350	32,0	111,0
6			16,22	1350	21,9	132,9
7			12	1150	13,8	146,7
8			3	2200	6,6	153,3
9			4,96	1650	8,2	161,5
10			7,46	1300	9,7	171,2
11			5,17	1450	7,5	178,7
12			3,78	1400	5,3	184,0
13			2,44	1350	3,3	187,3
14			0,88	1350	1,2	188,5
15			0	1550	0	
16			0	1460	0	
17			0	1500	0	

TABLEAU IX

JOURS	Absorption journalière de chl. de conessine (en mg.)	Totalité de chl. de conessine absorbé (en mg.)	Chl. de conessine par l. d'urine (en mg.)	Volume urinaire (en cm ³)	Elimination journalière de chl. de conessine (en mg.)	Totalité de chl. de conessine éliminé (en mg.)
0	500	500				
1	500	1000	8	700	5,6	5,6
2	500	1500	10,97	1440	15,8	21,4
3	500	2000	24	1400	33,6	55,0
4	500	2500	27	1480	40,0	95,0
5	500	3000	19	1500	28,5	123,5
6			12	1500	18,0	141,5
7			2,98	1510	4,5	146
8			4	1200	4,8	150,8
9			3	1450	4,35	155,15
10			3	1420	4,26	159,41
11			2,53	1500	3,8	163,21
12			1,93	1550	3,0	166,21
13			1,72	1450	2,5	168,71
14			1	1500	1,5	170,21
15			0	1500	0	
16			0	1375	0	
			0	1425	0	



L'examen des tableaux et des courbes montre plusieurs faits. En premier lieu, on ne peut observer aucune modification notable de la diurèse pendant ou après l'administration du médicament. La deuxième constatation a trait à l'élimination journalière de l'acaloïde. Les chiffres que nous avons trouvés sont beaucoup moins élevés que ceux qui avaient été rapportés avant nous. Le maximum obtenu est de 42 mg. Pour le schéma de traitement de notre expérience, ce maximum se situe le 4^e ou le 5^e jour, c'est-à-dire qu'il peut y avoir une légère chute alors même que l'absorption du médicament continue (le 5^e jour). Quand on arrête l'absorption du médicament, l'élimination tombe assez brusquement avec parfois une remontée paradoxale retrouvée d'ailleurs dans les cas cités avant nous. Quoi qu'il en soit, entre le 7^e et le 10^e jour, le taux devient très bas, et tombe à néant le 15^e jour. Dans les deux jours suivants, nous n'avons pas noté de reprise de l'élimination. On peut donc dire que dans nos conditions expérimentales, l'élimination s'est prolongée dix jours après l'arrêt de l'administration du médicament; c'est une élimination qu'on peut qualifier de lente.



Si on examine le chiffre de la totalité de l'élimination visible, nous voyons qu'elle est faible (170 à 270 mg. pour 3.000 mg. absorbés); elle n'atteint pas 10 p. 100. Le reste du médicament est soit détruit, soit fixé.

Les résultats trouvés n'étant pas en excellente concordance avec ceux qui avaient été signalés avant nous, nous avons fait sur nous-même une expérience plus prolongée (1 mois) en absorbant le médicament pendant un temps plus long. Les résultats figurent dans le tableau et la courbe ci-après (pour cette dernière, nous avons dû modifier la correspondance pour les abscisses, afin de pouvoir figurer le graphique en totalité).

TABLEAU X

JOURS	Absorption journalière de chl. de conessine (en mg.)	Totalité de chl. de conessine absorbé (en mg.)	Chl. de conessine par l. d'urine (en mg.)	Volume urinaire (en cm ³)	Élimination journalière de chl. de conessine (en mg.)	Totalité de chl. de conessine éliminé (en mg.)
0	500	500				
1	500	1000	4,5	1300	5,85	5.85
2	500	1500	21	1580	36,75	42,60
3	500	2000	28	1740	42,0	84,60
4	500	2500	31	1560	46,5	131,1
5	500	3000	27,97	1430	49,8	180,9
6	500	3500	30	1360	48,0	228,9
7	300	3800	20	1720	39,8	268,7
8	300	4100	15	1640	30,75	299,45
9	300	4400	21	1800	29,4	329,35
10	300	4700	20,51	1500	32,0	361,35
11	300	5000	19,41	1750	33,0	394,35
12	300	5300	17,28	1700	32,5	426,85
13			16	1660	26,4	433,25
14			14	1400	23,8	482,05
15			12,98	1500	23,9	505,95
16			14	1840	21,0	526,95
17			11,21	1700	15,7	542,65
18			10,3	1650	17,1	559,75
19			10,0	1880	17,0	576,75
20			7	1700	12,25	589,0
21			8,2	1560	12,3	601,3
22			4	1400	7,2	608,5
23			2,5	2050	4,1	612,6
24			1	1940	1,72	614,32
25			0	1600	0	
26			0	1780	0	
27			0	1500	0	
28			0	1500	0	
29			0	1750	0	
30			0	1300	0	

Cette deuxième expérience offre dans l'ensemble beaucoup de similitude avec les précédentes, ce qui fait que nous n'avons pas jugé utile de multiplier les cas d'étude. La diurèse n'est pratiquement pas modifiée. Le taux maximum d'élimination journalière n'atteint pas 50 mg. par litre. Dès que nous diminuons les doses, nous voyons l'élimination s'amenuiser et, à l'arrêt total de la thérapeutique, la courbe descendre presque régulièrement. On ne retrouve plus d'alcaloïde dès le 25^e jour, soit 13 jours après l'arrêt de la médication. Quant au pourcentage d'élimination, il est un peu plus élevé que précédemment (11,5 p. 100).

Notons pour terminer que la recherche de la conessine dans les matières fécales a été faite jusqu'au 30^e jour inclus. Elle s'est constamment avérée négative.

VI. — Etude de la répartition de la conessine entre les hématies et le plasma sanguin.

Ayant examiné les voies d'élimination principales de la conessine, il aurait été intéressant de pouvoir déterminer, au cours d'un traitement, le taux de cet alcaloïde dans le sang circulant. Si on consulte la littérature, on s'aperçoit que les alcaloïdes déterminés quantitativement dans le sang circulant sont rares. Il faut pour cela deux conditions : un produit peu toxique, administré à des doses relativement élevées et en plus des méthodes de détection spéciale extrêmement sensibles. C'est ainsi que chez le chien, BINET et FABRE (10) ont pu montrer la fixation de la quinine dans les hématies, l'alcaloïde étant encore décelable à des dilutions de 1/500.000 par sa fluorescence aux rayons ultraviolets.

Dans notre cas, si la conessine est relativement peu toxique et donnée à des doses de l'ordre de 500 mg., nous ne disposons d'aucune réaction très sensible. Il était donc inutile de tenter des déterminations quantitatives, même avec des volumes de sang importants.

Il était cependant intéressant de connaître, pour la discussion éventuelle de sa répartition dans l'organisme, comment cet alcaloïde se comportait dans le sang. Nous avons donc étudié ce point en utilisant des quantités de produit compatibles avec notre méthode de dosage.

Protocole expérimental.

Des quantités variables de chlorhydrate de conessine ont été introduites dans un volume de 10 cm³ de sang fluoré qui a été mis à l'étude à 37° pendant 2 h. 30. Le sang a été ensuite centrifugé à grande vitesse dans un tube gradué jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de variation de volume du culot globulaire. Les volumes respectifs du plasma et des globules ont été notés.

Dosage dans le plasma. — Une partie aliquote du plasma a été prélevée, diluée avec du sérum physiologique et alcalinisée avec de l'ammoniaque. Il a ensuite été pratiqué trois extractions étherées suivant la technique décrite antérieurement en prenant bien soin de ne pas prélever de liquide sous-jacent, très riche en protides, ce qui aurait introduit une erreur très appréciable. Le dosage de l'alcaloïde a été ensuite poursuivi comme d'habitude.

Dosage dans les hématies. — Après avoir enlevé la majeure partie du plasma, les hématies ont été lavées au moyen d'une solution isotonique de chlorure de sodium, puis centrifugées rapidement. Le culot globulaire a été ensuite traité par de l'ammoniaque au dixième qui a provoqué l'hémolyse. Sur ce liquide ont été pratiqués extraction et dosage de l'alcaloïde comme précédemment.

TABLEAU XI

Chl. de conessine ajouté au sang (en mg.)	Retrouvé dans le plasma (en mg.)	Retrouvé dans les hématies (en mg.)	Retrouvé au total (en mg.)	Pourcentage retrouvé dans le plasma	Pourcentage retrouvé dans les hématies
2,5	1,27	1,30	2,57	50,8	52,0
5	2,44	2,72	5,16	48,8	54,4
7,5	3,70	3,65	7,35	49,3	48,6
10	5,18	4,76	9,94	51,8	47,6

Les résultats de ces quatre expériences sont très significatifs. La conessine ne reste pas en solution dans le plasma. La moitié environ passe dans les hématies. Nous aurons peut-être l'occasion de nous servir de cette notion expérimentale dans la discussion générale de notre travail.

Ayant ainsi terminé cette étude biochimique, nous allons voir maintenant l'action de la conessine sur les cultures d'amibes *in vitro*.

CHAPITRE III

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA CONESSINE SUR LES CULTURES D'AMIBE DYSENTERIQUE

Cette étude aurait dû logiquement prendre place au début de cet exposé, car elle représente en réalité un substratum expérimental indispensable à la thérapeutique de la dysenterie amibienne. Cependant, comme nous avons été conduit à effectuer dans les milieux de culture un nombre assez important de dosages de produits inhibiteurs (conessine et émétine) par la méthode que nous avons décrite au cours des chapitres précédents, nous avons, pour la clarté de l'exposition, décalé cet important chapitre.

I. — Travaux antérieurs.

L'étude de l'action de divers médicaments actifs dans la dysenterie amibienne sur les cultures *in vitro* d'*Entamoeba dysenteriae* n'a été rendue intéressante dans ses conclusions qu'après la mise au point de bonnes méthodes de cultures. Rappelons que cette histoire ne commence réellement qu'en 1924 avec les travaux de BOEK et DRBOHLAV, ces auteurs ayant montré l'importance d'un support solide formant une couche inclinée dans les tubes, support en contact avec un liquide nutritif salin et albumineux.

La découverte, en 1926, par E. BRUMPT, de l'intérêt d'un troisième élément figuré pulvérulent, en l'espèce l'amidon de riz ajouté au liquide de recouvrement, a contribué pour beaucoup à rendre ces cultures faciles à réaliser. De multiples modifications ont été apportées depuis et on connaît actuellement nombre de milieux qui donnent d'excellents résultats. Au lieu d'œuf coagulé utilisé par les protagonistes de la méthode, on se sert de géloses diverses ou mieux de sérum coagulé comme support solide. La phase liquide est à base d'œuf ou de sérum additionné le plus souvent de liquide de Ringer. L'amidon de riz reste universellement employé, seul ou associé à une poudre très fine de poisson ou de muscle de bœuf.

Le pH du milieu a une grande importance. Au départ, il doit être situé entre 7,2 et 7,6. Il y a d'abord une phase de fermentation butyrique de l'amidon qui dure 4 ou 5 à 7 jours et fait tomber le pH à 6,6, taux favorable au développement des amibes; ensuite vient une phase de putréfaction des protides avec formation d'amino-acides, puis d'ammoniaque qui conduit à un relèvement du pH vers 7 et au-delà et entraîne la dégénérescence et la disparition des amibes : cette deuxième phase commence du sixième au dixième jour suivant les milieux.

Disons enfin que ces cultures ne sont jamais pures, mais toujours mixtes, avec des bactéries intestinales associées. Des travaux récents [LAMY (44)] sur *Entamoeba invadens*, amibe pathogène des reptiles, ont permis cependant d'obtenir des cultures pures amicrobiennes. Mais les chercheurs n'en sont pas encore à ce stade en ce qui concerne *Entamoeba dysenteriae*.

Les travaux relatifs à l'action de la conessine *in vitro* sur les amibes ne sont guère nombreux. Cependant, en 1915, BURN (21) avait déjà indiqué qu'en milieu alcalin la conessine détruisait les amibes à la concentration de 1/280.000 alors que l'émétine exigeait 1/2.000. Le fait que ces essais avaient été faits avant la découverte des méthodes de culture en rend l'interprétation des plus délicates. Cependant, des chiffres du même ordre sont avancés, en 1921, par CHOPRA, GUPTA, DAVID et GHOSH (27). En 1935, GOYAL (36) constate un effet léthal en deux heures ou moins avec une concentration en conessine de 1 p. 1.000. Plus récemment, BERTHO (9) signale que l'activité de la conessine est quatre fois plus intense que celle du chlorhydrate d'émétine.

En fait, dès la découverte de méthodes de culture adéquates, c'est sur ce dernier corps que l'attention des chercheurs s'était immédiatement portée. De nombreux résultats contradictoires s'ensuivirent (KOFOID et WAGENER en 1925, VOGEL en 1927, SAUTET la même année). La cause de ces divergences fut bientôt mise en lumière par LAIDLAW, DOBELL et BISHOP (43) en 1928. Ces auteurs montrèrent, en effet, que l'émétine ajoutée au milieu liquide n'y subsistait pas en totalité, mais qu'elle pénétrait dans le support solide, la distribution étant des plus variables suivant qu'on s'adressait à des milieux à l'œuf ou au sérum coagulé et, qui plus est, avec le même milieu.

Le pH avait également une grande importance dans la qualité de cette répartition. Dosant l'alcaloïde introduit dans le milieu par l'appréciation du trouble obtenu avec le réactif de MAYER, ces auteurs trouvèrent des disparitions pouvant atteindre 90 p. 100 en quatre jours, mais des plus irrégulières, et conclurent qu'il n'était pas possible d'avancer dans ces conditions un chiffre absolu. Toute étude d'un produit quelconque sur les cultures d'amibes devait être comparative, l'émétine servant de base.

Ayant remarqué que l'amidon ne retenait pas l'alcaloïde et que le milieu liquide seul conduisait à des pertes échelonnées seu-

lement entre 0 et 50 p. 100, ils proposèrent l'étude des produits inhibiteurs sur un milieu dépourvu de phase solide et tamponné avec un phosphate alcalin. Ils trouvèrent que, dans ce milieu alcalin, tant au départ qu'à la fin, le chlorhydrate d'émétine empêchait le départ des cultures d'*Entamoeba dysenteriae* à des concentrations allant de 1/1.000.000 à 1/5.000.000, en faisant remarquer que l'alcalinité favorise l'action de l'émétine.

Un travail non moins important devait être fait quelques années plus tard par ST. JOHN (74) en utilisant un bouillon spécial à base de tissu cardiaque. Cet auteur eut le mérite de chiffrer les différences obtenues dans les taux d'inhibition suivant l'acidité ou l'alcalinité du milieu. Pour l'émétine, la dose léthale nécessaire est de 10 à 50 fois plus faible en milieu alcalin qu'en milieu acide, ces résultats étant appuyés en plus par des dosages d'émétine dans le milieu effectués par une méthode très voisine de celle de LAIDLAW, DOBELL et BISHOP (43). ST. JOHN montre ainsi qu'en milieu acide, une concentration de 1/50.000 tue les amibes en 5 jours, mais diminue le pouvoir de reproduction. En milieu alcalin, la dilution de 1/1.000.000 tue en 2 ou 3 jours et 1/5.000.000 diminue la courbe de croissance. Par la suite, NOSSINA (51) retrouve la concentration inhibitrice de 1/5.000.000 même à pH 6,8.

Ces actions visent le départ des cultures. A un autre point de vue, l'étude du pouvoir léthal sur les amibes vivantes en culture nous permet de relever les précisions suivantes : ST. JOHN (74) trouve qu'une concentration en émétine de 1/11.290 tue les amibes en 5 heures, BONNIN et ARETAS (19) trouvent 1/15.000 en moins d'une heure.

Ces précisions nécessaires étant apportées, nous pouvons maintenant aborder la relation de notre travail.

II. — Travaux personnels.

Avant d'entreprendre la relation de notre expérimentation, il convient de faire état de quelques considérations théoriques qui ont été à la base de notre méthode de travail. En premier lieu, étant donné la grande divergence des chiffres obtenus par les divers auteurs au sujet de la conessine, nous avons cru de la plus grande prudence d'effectuer l'ensemble de nos essais comparativement avec l'émétine. Si les chiffres absolus pouvaient prêter à une quelconque discussion, des expériences répétées parallèlement à un produit de référence devaient donner une garantie dont nous ne voulions pas nous départir.

En second lieu, les méthodes de dosage de l'émétine utilisées par les expérimentateurs ne nous ont pas paru douées de la précision que nous désirions. Nous nous sommes déjà prononcé sur ce point dans les chapitres précédents. Ayant à notre disposition une bonne méthode, nous avons pensé qu'il serait utile de l'appliquer au cas présent.

Un troisième point est relatif au pH. Nous avons vu que celui-ci passe de 7,4 en moyenne à 6,6 dans les cultures, taux favorable au développement des amibes. Cette chute du pH est de plus rapide (quelques heures). Aussi avons-nous décidé de ne pas tamponner les milieux et de laisser évoluer l'amibe suivant sa biologie propre. Nous étions donc prévenu que nos chiffres seraient ceux des pouvoirs inhibiteurs en milieu acide (concentration nécessaire : 10 à 50 fois plus forte qu'en milieu alcalin, suivant ST. JOHN).

Enfin, une dernière considération a trait au milieu lui-même. Les essais de LAIDLAW, DOBELL et BISHOP (43) et ST. JOHN (74) d'autre part, avaient eu lieu en milieu liquide. Les premiers avaient utilisé le sérum de cheval dilué au 1/8 dans du liquide de RINGER et additionné d'amidon de riz, le dernier son bouillon spécial. Or, ces auteurs, les premiers en particulier, signalent que ces milieux sont loin de correspondre à un optimum : « But successful results were only achieved with difficulty and with strains previously established in other media ». « When it was possible to maintain flourishing cultures of *Entamoeba histolytica* on this simple medium, emetin was added... ».

Il est évident qu'essayer la résistance d'amibes à certains produits alors que celles-ci ne sont déjà pas dans un milieu qui leur est parfaitement favorable peut conduire à des résultats trop favorables pour l'inhibiteur.

Il ne restait donc comme solution que reprendre une étude des milieux mixtes (phase solide et phase liquide) et de regarder, à la lumière de dosages les plus précis possibles, si la répartition de l'alcaloïde entre les deux phases était tellement irrégulière qu'elle rendit toute expérimentation impossible. S'il en était ainsi, restait le secours d'une méthode comparative, mais surtout statistique afin de réduire les erreurs. Toute notre expérimentation a été faite sur le milieu de DOBELL et LAIDLAW modifié :

Solide : 2 cm³ de sérum coagulé en position inclinée.

Liquide : 5 cm³ du mélange suivant :

Sérum de cheval 1 volume

Liquide de Ringer (ajusté à pH : 7,3) .. 7 volumes

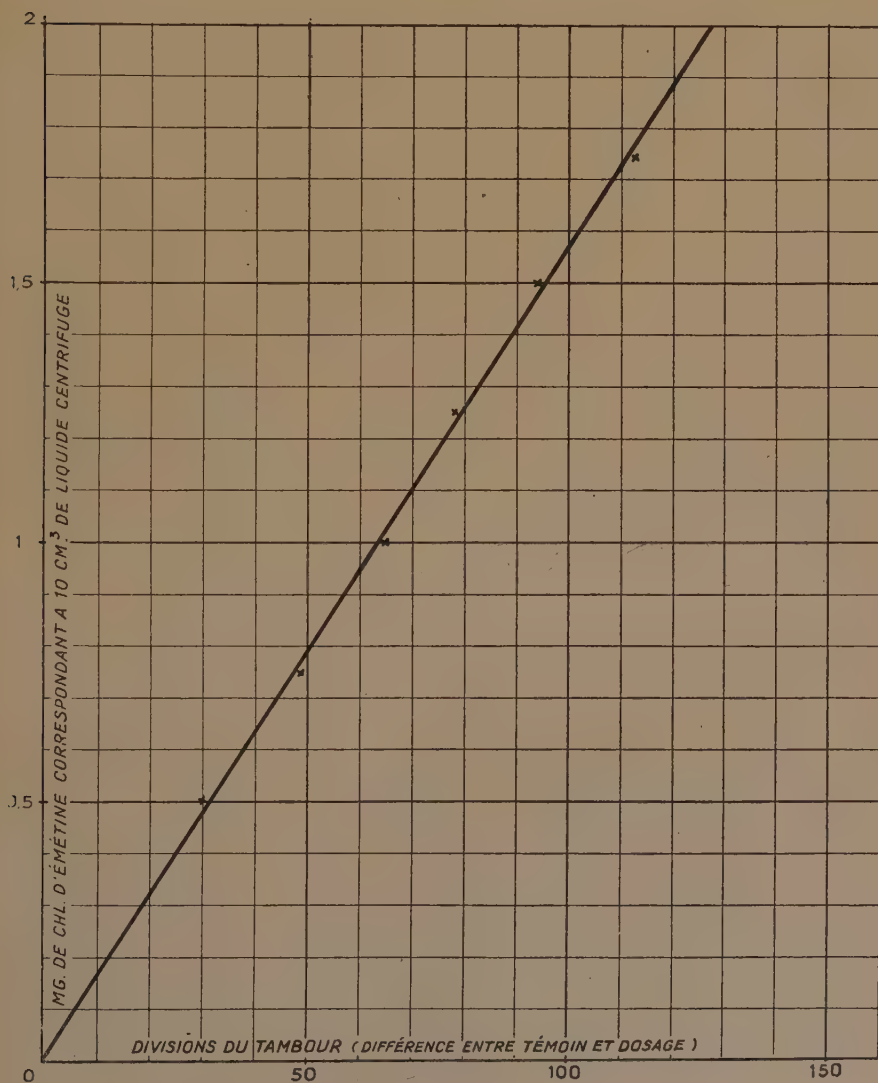
Amidon de riz stérilisé : volume d'un grain de blé environ.

1. Dosage des produits inhibiteurs à étudier.

Le dosage du chlorhydrate de conessine a été exposé en détail dans les chapitres précédents. Restait donc maintenant l'émétine. Nous avons utilisé pour nos essais le chlorhydrate d'émétine inscrit au Codex français. Ce sel d'alcaloïde étant légèrement hygroscopique, nous avons déterminé sa teneur en eau conformément aux prescriptions du Codex pour l'établissement de nos solutions titrées.

La méthode utilisée pour le dosage du chlorhydrate d'émétine en solution dans l'eau distillée est exactement calquée sur celle décrite pour le chlorhydrate de conessine (précipitation par l'acide silicotungstique et dosage colorimétrique de l'excès de celui-ci par la réaction au chlorure titaneux).

Nous avons effectué ainsi 7 dilutions différentes. Sans donner ici les résultats chiffrés, nous nous contentons de fournir la courbe obtenue qui montre une précision identique à celle relative à la conessine.



2. Dosage des produits inhibiteurs après séjour dans le milieu de culture.

Nous avons subdivisé ce travail en plusieurs expériences en tenant compte de notre protocole opératoire futur pour les essais sur les amibes dysentériques. Notre intention était, en effet, d'étudier deux ordres de faits :

- a) Action de la conessine et de l'émétine sur le départ des cultures;
- b) Action de la conessine et de l'émétine sur les cultures d'amibes déjà existantes (recherche de l'action léthale propre). Nous avons décidé de fixer le temps à 24 heures.

Dans le premier cas, le milieu, au préalable additionné du produit inhibiteur, est ensemencé, mis à l'étuve, puis examiné au bout de 4 jours, au moment où la culture éventuelle est arrivée à un état de richesse suffisant.

Enfin, avant d'étudier le milieu complexe comportant les deux phases (solide et liquide), nous avons examiné le comportement du milieu liquide seul (additionné toutefois d'amidon de riz), ceci au bout de 24 heures et de 4 jours, d'où 8 groupes d'expériences. La discussion en sera faite après l'exposé total des résultats.

Avant de relater ces expériences, disons que nous avons, au cours d'essais préliminaires, vérifié que l'amidon de riz ne soustrayait pas d'alcaloïde. Nous avons donc pu sans dommage l'éliminer par centrifugation avant de faire les extractions des alcaloïdes par l'éther en milieu alcalin. Enfin, toutes ces expériences ayant été faites aseptiquement, nous avons vérifié par la suite que l'introduction des bactéries associées à l'amibe ne conduisait pas à des résultats différents.

GROUPE I

MILIEU LIQUIDE SEUL - 24 HEURES CHLORHYDRATE DE CONESSINE

Dans 7 tubes de calibre égal, on introduit stérilement des quantités variables d'alcaloïde et de milieu liquide. Le volume total est de 5 cm³. Après bouchage soigneux pour éviter l'évaporation, les tubes sont mis à l'étuve 24 heures.

Dosage : Le liquide est transvasé quantitativement dans un tube à centrifuger : suivant la concentration, on utilise soit le volume entier, soit une partie aliquote d'une dilution à 50 cm³, elle-même centrifugée. La quantité de milieu sur laquelle est pratiquée l'extraction est amenée à un volume constant (15 cm³). Après alcalinisation par 1 cm³ d'NH₄OH, il est procédé à l'extraction et au dosage comme pour l'urine (cf. chapitres précédents). On prend particulièrement soin, en enlevant l'éther surnageant, de ne pas aspirer de liquide sous-jacent, très riche en albumine.

TABLEAU XII

Chl. de conessine ajouté (en mg.)	Chl. de conessine retrouvé (en mg.)	Pourcentage restant
2,5	2,0	80,0
3,75	3,05	79,2
5	3,96	81,3
6,25	4,87	77,9
7,5	5,78	77,1
8,75	6,69	76,4
10	7,6	76,0

Moyenne du pourcentage restant : 78,3.

GROUPE II

MILIEU LIQUIDE SEUL — 24 HEURES

CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

Expérience effectuée parallèlement à la précédente

TABLEAU XIII

Chl. d'émétine ajouté (en mg.)	Chl. d'émétine retrouvé (en mg.)	Pourcentage restant
2,5	2,45	98,0
3,75	3,74	100,0
5	4,86	97,2
6,25	6,05	96,8
7,5	7,2	96,0
8,75	8,48	96,9
10	9,52	95,2

Moyenne du pourcentage restant : 97,1.

GROUPE III

MILIEU LIQUIDE SEUL — 4 JOURS

CHLORHYDRATE DE CONESSINE

TABLEAU XIV

Chl. de conessine ajouté (en mg.)	Chl. de conessine retrouvé (en mg.)	Pourcentage restant
2,5	1,82	72,8
3,75	2,43	64,8
5	3,16	63,2
6,25	3,94	63,0
7,5	4,69	62,5
8,75	5,33	60,9
10	6,08	60,8

Moyenne du pourcentage restant : 64.

GROUPE IV

MILIEU LIQUIDE SEUL — 4 JOURS

CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

Expérience effectuée parallèlement à la précédente

TABLEAU XV

Chl. d'émétine ajouté (en mg.)	Chl. d'émétine retrouvé (en mg.)	Pourcentage restant
2,5	2,26	90,4
3,75	3,34	89,0
5	4,44	88,8
6,25	5,5	88,0
7,5	6,46	86,1
8,75	7,46	85,2
10	8,4	84,0

Moyenne du pourcentage restant : 87,3.

Milieu total.

Avant de donner les résultats, nous insisterons sur quelques petits détails opératoires. Prévoyant que le milieu solide détournerait une partie des alcaloïdes ajoutés, nous avons opéré dans les conditions les plus semblables possibles. Les tubes à essais utilisés étaient de même diamètre et le volume de sérum introduit avant la coagulation (2 cm³) rigoureusement mesuré. L'absorption devant avoir lieu par la surface du sérum coagulé, on est ainsi assuré que si l'inclinaison des tubes est identique pour tous au moment de la coagulation, les surfaces seront elles-mêmes identiques.

GROUPE V

MILIEU TOTAL — 24 HEURES

CHLORHYDRATE DE CONESSINE

TABLEAU XVI

Chl. de conessine ajouté (en mg.)	Chl. de conessine retrouvé (en mg.)	Pourcentage restant
2,5	1,44	57,6
3,75	1,95	52,0
5	3,3	66,0
6,25	3,37	53,9
7,5	4,13	55,0
8,75	5,09	58,2
10	4,8	48,0

Moyenne du pourcentage restant : 55,8.

GROUPE VI

MILIEU TOTAL — 24 HEURES

CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

Expérience effectuée parallèlement à la précédente

TABEAU XVII

Chl. d'émétine ajouté (en mg.)	Chl. d'émétine retrouvé (en mg.)	Pourcentage restant
2,5	1,37	54,8
3,75	1,98	52,8
5	2,65	53,0
6,25	3,38	54,0
7,5	3,78	50,4
8,75	4,34	49,6
10	5,12	51,2

Moyenne du pourcentage restant : 52,2.

GROUPE VII

MILIEU TOTAL — 4 JOURS

CHLORHYDRATE DE CONESSINE

TABEAU XVIII

Chl. de conessine ajouté (en mg.)	Chl. de conessine retrouvé (en mg.)	Pourcentage restant
2,5	1,08	43,2
3,75	1,57	41,8
5	1,9	38,0
6,25	2,64	42,2
7,5	3,38	45,0
8,75	3,85	44,0
10	4,1	41,0

Moyenne du pourcentage restant : 42,1.

GROUPE VIII

MILIEU TOTAL — 4 JOURS
CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

TABEAU XIX

Chl. d'émétine ajouté (en mg.)	Chl. d'émétine retrouvé (en mg.)	Pourcentage restant
2,5	1,0	40,0
3,75	1,59	42,4
5	1,93	38,6
6,25	2,6	41,6
7,5	3,15	42,0
8,75	3,45	39,4
10	3,95	39,5

Moyenne du pourcentage restant : 40,5.

Discussion générale des résultats.

Avant de discuter séparément ces résultats expérimentaux, il nous faut admettre qu'ils sont obtenus avec des concentrations en produit inhibiteur qui s'éloignent assez de celles relevées dans la littérature. En effet, si 2,5 mg. d'alcaloïde dans 5 cm³ de milieu correspondent à une concentration de 1/2.000, 10 mg. nous conduisent à 1/500. Le premier chiffre est de l'ordre de ceux retrouvés comme dose létale des amibes en culture; le second ne correspond à rien de « biologique ». La raison de ces doses excessives est évidente : elle réside dans le fait qu'il ne nous est guère possible de doser avec sûreté (c'est sur ces deux derniers mots qu'il faut insister) des solutions d'alcaloïde de concentration inférieure à 1/10.000 ou même 1/5.000. Force nous est donc d'opérer avec des quantités plus élevées : si les chiffres obtenus n'offrent pas de trop grandes différences pour le rapport des concentrations choisies (ici, 1 à 4), on peut espérer qu'il en est de même en milieu très dilué. En fait, un examen rapide des résultats ci-dessus nous montre une marge d'erreur très notablement supérieure à celle des résultats obtenus avec des solutions pures d'alcaloïdes, mais qui permet tout de même d'établir des moyennes, les chiffres n'étant pas par trop excentriques. Il faut d'ailleurs se souvenir à ce propos que les résultats obtenus dans les meilleures conditions sur les amibes peuvent varier (surtout suivant les souches) dans les proportions de 1 à 5. Les chiffres obtenus au cours de ces expériences peuvent donc permettre une discussion.

Les titrages effectués en milieu liquide seul montrent qu'on ne peut retrouver la totalité de l'alcaloïde introduit dans le milieu. Le fait avait déjà été signalé par LAIDLAW, DOBELL et BISHOP (43). Pour un temps de 24 heures à l'étuve, nous trouvons pour la conessine une disparition notoirement plus importante que pour l'émétine. A la rigueur, pourrait-on dire que pour ce dernier alcaloïde, la marge d'erreur est de l'ordre de celle de l'expérimentation (3 pour 100).

Quand l'incubation à l'étuve est portée à 4 jours, nous voyons que les quantités retrouvées par le dosage sont encore plus faibles. Pour la conessine, la perte est, en moyenne, de 34 p. 100, et pour l'émétine de 13 p. 100. Plusieurs hypothèses peuvent être faites à ce sujet :

- a) Destruction (par hydrolyse?) des alcaloïdes en milieux aqueux;
- b) Fixation irréversible par un composé du sérum (protides?) d'une partie de l'alcaloïde rendant l'extraction ultérieure non quantitative;
- c) Destruction par le sérum lui-même (au moyen d'enzymes biologiques?).

A la première hypothèse, nous pouvons répondre par l'expérimentation. Les chlorhydrates de conessine ou d'émétine sont très stables en milieux aqueux. Nous avons effectué, à cet effet, des titrages sur des solutions dans l'eau distillée, dans le sérum physiologique et dans le liquide de RINGER, fraîchement préparées et après deux mois. Les résultats ont été identiques.

La seconde hypothèse nous permettra une réponse moins franche. Au cours de notre étude de la répartition de la conessine entre les hématies et le plasma, nous avons effectué des dosages séparés après plusieurs heures d'étuve à 37° (2 h. 30); nous avons retrouvé alors la totalité de l'alcaloïde ajouté. Les dosages étaient effectués sur du sang humain non dilué, alors que dans les milieux de culture, le sérum de cheval est dilué au 1/8. On peut penser que l'explication ne réside pas là, à moins de supposer que le sérum de cheval diffère notablement dans son comportement de celui de l'homme.

Nous aboutirons à cette conclusion en examinant la troisième hypothèse. S'agit-il d'enzymes? Cela est possible. Les dosages effectués dans le sang humain ont été pratiqués sur un sang fluoré. Or, nous savons que les fluorures sont des inhibiteurs de certains enzymes. Il est donc tout à fait possible que nous ayons pu retrouver avec le sang humain de nos expériences ce qui nous a échappé avec le sérum de cheval. Il suffirait pour s'en convaincre d'une série d'expériences en réalité assez abordables réalisées avec des anticoagulants non inhibiteurs d'enzymes. Nous ne les avons pas entreprises, car elles nous semblaient sortir du domaine de notre

expérimentation. De celle-ci ressort le fait que les milieux liquides de culture seuls suffisent à rendre inapparente à un dosage chimique une fraction parfois importante des deux alcaloïdes qui y sont ajoutés.

Voyons maintenant ce qui se passe dans le milieu total.

En 24 heures, en comparant avec les résultats obtenus avec le milieu liquide seul, nous voyons le pourcentage restant d'alcaloïde passer :

pour la conessine,	de 78,3 à 55,8 p. 100,
pour l'émétine,	de 97,1 à 52,2 p. 100.

Il s'agit là d'un fait incontestable d'absorption de l'alcaloïde par le milieu solide. Il aurait été séduisant pour l'esprit de pouvoir caractériser, surtout de doser dans le sérum coagulé cet alcaloïde. Des difficultés techniques ne nous ont pas permis de mener à bien ce travail, sur lequel nous reviendrons peut-être. Quoi qu'il en soit, il apparaît que cette absorption est plus considérable pour l'émétine que pour la conessine, car au bout de 24 heures les concentrations finales dans la phase liquide du milieu sont sensiblement identiques, alors qu'il existait une nette différence dans les résultats obtenus en milieu liquide seul. Le fait se trouve corroboré par les titrages effectués au bout de 4 jours. Alors qu'on relevait pour les milieux liquides seuls une nette disparité entre conessine (64 p. 100) et émétine (87,3 p. 100), nous trouvons pour le milieu total respectivement 42,1 et 40,5 p. 100 d'alcaloïde restant dans le milieu liquide.

Les expériences montrent de façon incontestable le passage des deux produits dans la phase solide. S'il ne nous a pas été possible d'effectuer des dosages dans cette phase solide, des expériences de DESCHIENS et LAMY (31) sur la fuschine introduite dans ces milieux de culture viennent lever les doutes. Ces auteurs ont en effet constaté (en essayant de le limiter) le passage du colorant (qui ne nécessite, lui, pas de dosage pour être objectivé) dans le sérum coagulé. Ce fait d'expérience mériterait, comme nous l'avons dit plus haut, une étude spéciale; s'agit-il d'un simple phénomène d'imbibition des protéines coagulées ou d'une absorption plus ou moins sélective, variable suivant le produit considéré? Il semble bien d'ailleurs que la première hypothèse n'encourage guère à l'expérimentation. En effet, la dissimulation du composé chimique aux réactifs est telle qu'il devrait s'ensuivre un gonflement visible de la masse : or, il n'en est rien.

Il nous reste maintenant à tirer quelques conclusions pratiques de cette étude, qui ne visait qu'à être préliminaire. Est-il possible de faire une étude des produits inhibiteurs des cultures d'amibe dysentérique sur un milieu comportant deux phases? Il semble bien qu'on puisse répondre par l'affirmative, en s'entourant toutefois des précautions que nous avons signalées plus haut. La mise en œuvre de cette technique nécessite une étude préliminaire de la répartition des produits étudiés entre les milieux solide et

liquide. Les différences que nous pouvons relever dans les dosages que nous avons effectués s'effacent devant celles imputables aux variations de sensibilité des diverses souches d'amibes utilisées. Elles sont, en fait, de l'ordre de celles signalées par les auteurs n'ayant utilisé que le milieu liquide seul. Par ailleurs, nous pensons avoir réalisé un progrès dans ce sens que la culture de l'amibe et les essais des produits antibiotiques sont faits dans des conditions de vie optima. Il suffit de tenir compte dans les résultats obtenus du pourcentage de produit effectivement présent dans le liquide du milieu. C'est sur ces bases que repose l'expérimentation suivante.

III. — Etude des concentrations léthales.

Comme nous l'avons indiqué plus haut, notre travail a porté sur deux ordres de faits :

a) Nous avons introduit dans un milieu des quantités variables de produit inhibiteur et fait suivre d'un ensemencement. Au bout de 4 jours, nous avons examiné quelle était la dilution limite permettant la culture;

b) Dans des cultures d'amibes de 4 jours, vérifiées, nous avons introduit les produits inhibiteurs, examiné le résultat au bout de 24 heures et plus accessoirement au cours des 3 jours suivants.

Nous avons indiqué plus haut le milieu utilisé. Quant aux souches d'*Entamoeba dysenteriae*, nous en avons utilisé deux. La première (souche P) avait été isolée quelques semaines auparavant des selles d'un malade revenant de La Réunion, repiquée de nombreuses fois, la culture étant privée de *Blastocystis* au bout d'une quinzaine de jours. La seconde (souche M) vivait déjà en culture depuis plusieurs années.

Dans la série des expériences qui va être relatée, nous avons toujours, pour chaque groupe, procédé en deux temps. En premier lieu, nous avons établi une gamme très large pour nous fixer un point de repère, et nous avons ensuite multiplié les dilutions dans la zone intéressante en faisant cette fois trois tubes pour chaque dilution. Des témoins ont été évidemment faits en même temps, pour nous mettre à l'abri de toute surprise. Des examens microscopiques ont été pratiqués sur chaque tube en temps voulu; nous avons tenu compte de la morphologie générale des amibes, de leur mobilité et, pour les groupes d'expériences ayant rapport à l'action léthale dans les cultures déjà existantes, du pourcentage d'individus morts et vivants. Les résultats sont exprimés en premier lieu par la dilution du principe inhibiteur effectivement ajouté au milieu. Nous le faisons suivre de la valeur obtenue en tenant compte de la disparition de celui-ci, conformément aux dernières expériences que nous venons de relater. Cette valeur est calculée avec une approximation compatible avec la précision que peut donner la méthode.

GROUPE IX

INHIBITION DU DÉPART DES CULTURES
CHLORHYDRATE DE CONESSINÉ

I. — SOUCHE P.

a) *Essai préliminaire.*

TABLEAU XX

Taux de dilution 1 pour :	Résultat au bout de 4 jours (1 tube par dilution)
500.000	culture
200.000	culture
100.000	culture
50.000	culture peu abondante amibes peu mobiles
20.000	pas de culture
5.000	pas de culture pas de culture

L'inhibition a lieu entre 20.000 et 50.000.

b) *Essai définitif.*

TABLEAU XXI

Taux de dilution	Résultat au bout de 4 jours (3 tubes par dilution)
45.000	3 cultures peu abondantes; amibes peu mobiles
40.000	1 culture négative, 2 positives; amibes peu mobiles
35.000	3 cultures peu abondantes; amibes peu mobiles
30.000	1 culture négative, 2 positives; très peu d'amibes, mobilité très réduite.
25.000	aucune culture.

Résultat : inhibition entre 1/25.000 et 1/30.000.

Résultat corrigé (approximatif) : 1/59.000 à 1/71.000.

II. — SOUCHE M.

Essai définitif.

TABLEAU XXII

Taux de dilution	Résultat au bout de 4 jours (3 tubes par dilution)
50.000	3 cultures
45.000	3 cultures
40.000	3 cultures
35.000	3 cultures, peu de mobilité
30.000	3 cultures, peu de mobilité
27.000	3 cultures, peu de mobilité
22.000	1 culture négative, 2 positives faibles, très peu de mobilité
19.000	aucune culture
17.000	aucune culture
15.000	aucune culture

Résultat : inhibition entre 1/19.000 et 1/22.000.

Résultat corrigé (approximatif) : 1/45.000 à 1/52.000.

GROUPE X

INHIBITION DU DÉPART DES CULTURES
CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

I. — SOUCHE P.

a) *Essai préliminaire.*

TABLEAU XXIII

Taux de dilution 1 pour :	Résultat au bout de 4 jours (1 tube par dilution)
300.000	culture
150.000	culture peu abondante - petites amibes peu mobiles
120.000	culture maigre - petites amibes peu mobiles
100.000	culture pratiquement négative quelques amibes mortes
80.000	pas de culture
60.000	»
50.000	»
40.000	»
30.000	»
20.000	»
10.000	»

L'inhibition a lieu au-dessus de 100.000.

b) *Essai définitif.*

TABLEAU XXIV

Taux de dilution	Résultat au bout de 4 jours (3 tubes par dilution)
140.000	3 cultures peu abondantes - petites amibes peu mobiles
130.000	3 cultures maigres - petites amibes peu mobiles
120.000	1 culture négative, 2 positives faibles
110.000	aucune culture
100.000	1 culture positive, 2 négatives
90.000	aucune culture

Résultat : inhibition entre 1/100.000 et 1/120.000.

Résultat corrigé (approximatif) : 1/240.000 à 1/300.000.

Arrivé à ce stade, nous avons compris qu'il était inutile de chercher une trop grande précision. Les tubes contenant les dilutions 100.000, 110.000 et 120.000 montrent des résultats inattendus (aucune culture à 110.000, une culture à 100.000).

II. — SOUCHE M.

Essai définitif.

TABLEAU XXV

Taux de dilution	Résultat au bout de 4 jours (3 tubes par dilution)
185.000	3 cultures positives
145.000	3 culture positives, mais peu abondantes, amibes petites peu mobiles
105.000	3 cultures maigres, amibes petites, très peu mobiles
88.000	pas de culture
67.000	»
52.000	»
42.000	»
30.000	»

Résultat : inhibition entre 1/88.000 et 1/105.000.

Résultat corrigé (approximatif) : 1/210.000 à 1/250.000.

GROUPE XI

ACTION LÉTHALE SUR LES AMIBES EN CULTURE

DE 4 JOURS

CHLORHYDRATE DE CONESSINE

I. — SOUCHE P.

TABLEAU XXVI

Taux de dilution 1 pour :	Résultat en :		
	24 heures	48 heures	3 jours
420	amibes disparues		
550	amibes disparues		
800	rare amibes mortes		
1.100	rare amibes mortes		
1.600	amibes mortes		
2.100	amibes mortes		
3.500	sur 100 amibes } 70 mortes 30 vivantes peu mobiles	amibes mortes	
5.000	sur 100 amibes } 12 mortes 88 vivantes	sur 100 amibes } 80 mortes 20 peu mobiles	amibes mortes
10.000	amibes vivante	sur 100 amibes } 30 mortes 70 peu mobiles	amibes mortes

Résultat : nous ne ferons état que des résultats de 24 heures. On peut considérer que le taux d'action léthale se situe entre 1/3.000 et 1/4.000, le premier devant correspondre à la mort de 100 p. 100 des individus, le second à 50 p. 100. Il est inutile d'effectuer de nouvelles dilutions, étant donné les différences de résistance des individus suivant leur âge, taille, etc...

Résultat corrigé (approximatif) : 1/5.300 à 1/7.100.

II. — SOUCHE M.

TABLEAU XXVII

Taux de dilution 1 pour :	Résultat en :		
	24 heures	48 heures	3 jours
1.600	amibes mortes		
2.100	amibes mortes		
2.600	80 % d'amibes mortes		
3.500	10 % d'amibes mortes	50 % d'amibes mortes	
5.000	amibes vivantes	30 % d'amibes mortes	amibes mortes
10.000	amibes vivantes		amibes mortes

Résultat : le taux d'action léthale peut être chiffré entre 1/2.300 et 1/3.000.

Résultat corrigé (approximatif) : 1/4.100 à 1/5.350.

GROUPE XII

ACTION LÉTHALE SUR LES AMIBES EN CULTURE
DE 4 JOURS
CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

I. — SOUCHE P.

TABLEAU XXVIII

Taux de dilution 1 pour :	Résultat en 24 heures
1.500	amibes mortes
1.800	amibes mortes
2.000	amibes mortes
2.200	90 % d'amibes mortes - 10 % d'amibes vivantes, petites, immobiles
2.500	50 % d'amibes mortes
2.800	12 % d'amibes mortes
3.000	amibes vivantes quoique peu mobiles
3.500	amibes vivantes
5.000	amibes vivantes

Résultat : taux d'action léthale entre 1/2.000 et 1/2.500.

Résultat corrigé (approximatif) : 1/3.800 à 1/4.800.

II. — SOUCHE M.

TABLEAU XXIX

Taux de dilution 1 pour :	Résultat en 24 heures
1.300	amibes mortes
1.500	amibes mortes
1.800	45 % d'amibes mortes
2.100	16 % d'amibes mortes
2.700	amibes vivantes
3.500	amibes vivantes
4.200	amibes vivantes

Résultat : taux d'action léthale entre 1/1.500 et 1/1.800.

Résultat corrigé (approximatif) : 1/2.850 à 1/3.450.

IV. — Discussion générale des résultats.

Les résultats que nous avons trouvés dans nos expériences montrent de légères différences entre les deux souches d'amibes utilisées. Si on s'en rapporte aux autres auteurs, elles sont d'habitude beaucoup plus considérables, mais il est très possible que nos deux souches soient douées d'une résistance voisine. Il faut cependant remarquer qu'au cours de toute notre expérimentation, la souche M, habituée à vivre sur des milieux artificiels depuis longtemps, montre plus de résistance que celle récemment isolée de l'homme.

Cette remarque générale étant faite, examinons maintenant les chiffres. En ce qui concerne l'inhibition de départ des cultures, l'émétine a été très étudiée. Or, les chiffres que nous trouvons par notre méthode sont en accord avec ceux de nos devanciers. Nous ne devons pas oublier qu'il s'agit ici de l'activité en milieu acide et que celle-ci est, en moyenne, 10 fois moins intense qu'en milieu alcalin. Les chiffres classiques dans ce dernier milieu oscillent entre 1/1.000.000 et 1/5.000.000, ce qui donne pour le milieu acide 1/100.000 à 1/500.000. Nos résultats corrigés nous indiquent 1/240.000 à 1/300.000 pour la souche P et 1/210.000 à 1/260.000 pour la souche M.

Dans ces conditions, nous pouvons penser que les valeurs trouvées pour la conessine peuvent être considérées non seulement comme relatives, mais absolues. Or, les concentrations nécessaires sont environ 5 fois plus grandes. Ceci est un fait d'expérience qu'il ne faut pas perdre de vue. On pourrait donc se demander comment ce produit puisse être actif chez l'homme.

La réponse est plus difficile à formuler, car toute tentative de transposition de résultats obtenus *in vitro* à l'homme nécessite des hypothèses des plus hasardeuses. Le seul fait incontestable dans le cas qui nous intéresse est la différence dans la posologie de l'émétine et de la conessine. Dans le premier cas, en raisonnant sur des moyennes, nous trouvons une administration parentérale de 60 à 100 mg., et dans l'autre une absorption quotidienne de 300 à 500 mg. Le rapport est de 5 en faveur cette fois de la conessine. Mais cette simple constatation, logique en apparence, repose déjà sur le postulat que les deux médicaments ont, chez l'homme, un mode d'action identique, ce qui n'est nullement démontré.

Si nous regardons maintenant l'activité sur les amibes déjà en culture, nous trouvons des résultats un peu différents. Les concentrations léthales sont évidemment beaucoup plus fortes. Pour l'émétine, nos valeurs sont en accord avec celles de ST. JOHN (74), dont l'expérimentation bien précisée constitue, à notre avis, une base solide de comparaison. C'est avec un peu de surprise que nous avons constaté que l'activité de l'émétine était ici du même ordre (et même légèrement inférieure) à celle de la conessine. Le jeu un peu dangereux des confrontations posologiques nous conduit cette fois vers beaucoup d'optimisme pour ce dernier médicament. Mais est-on en droit d'en tenir compte?

Il est certes tentant d'essayer d'asseoir sur des bases logiques une thérapeutique dont les résultats sont incontestablement satisfaisants. Puisqu'il en est ainsi pour l'émétine, voyons sans prétention où le résultat nous conduit.

Tout revient donc à savoir si, au cours d'un traitement d'une dysenterie amibienne, le taux d'alkaloïde au niveau des lésions où végète l'amibe est de l'ordre des concentrations léthales ou inhibitrices trouvées *in vitro*. Cette connaissance n'est pas sans intérêt et les multiples dosages de sulfamides, pénicilline ou streptomycine effectués chaque jour dans les liquides biologiques en sont les témoins. Cependant, il convient de signaler l'incertitude des conclusions qu'ils permettent, car des différences parfois considérables caractérisent la résistance des bactéries étudiées *in vitro* et *in vivo*. Par une sorte de loi déconcertante, l'agent infectieux bénéficie presque toujours des faveurs et il n'est pas rare de le voir résister chez l'homme et l'animal à des doses beaucoup plus importantes que celles qui le tueraient rapidement dans un tube de culture.

En ce qui concerne l'émétine, il faut, pour permettre la discussion, commencer par admettre que son action sur l'amibe est directe, et borner le raisonnement à elle seule, sans tenir compte de la flore microbienne associée...

Soit donc un traitement de 0,70 g. réparti en 10 injections de 0,07 g. chez un individu de 70 kg.

Une première difficulté surgit : quel est le sort de l'émétine? Nous savons simplement que son élimination est excessivement lente. Admettons même qu'elle soit nulle quelques heures après

la première injection, alors que le médicament s'est déjà répandu dans l'organisme. Comme il est habituel de noter déjà une sédation des symptômes, essayons de chercher le taux au niveau des lésions.

Dans l'alternative la plus défavorable, nous obtenons une concentration de 1 mg. par kg. de poids corporel, soit 1/1.000.000. Ceci est probablement faux, le squelette n'étant certainement pas imprégné. Nous serions, à notre avis, plus près de la vérité en envisageant l'ensemble des liquides extracellulaires (sang et liquides interstitiels) qui représentent 25 p. 100 du poids corporel. La concentration est alors de 1/250.000. Or, l'expérimentation sur les amibes donne les chiffres suivants :

Inhibition de départ des cultures : 1/200.000 à 1/300.000.

Concentration léthale : 1/3.000 à 1/5.000.

Ces chiffres correspondent à un pH acide. Pour un milieu alcalin, ils deviennent environ 10 fois plus faibles.

Il faut maintenant connaître le pH du milieu dans lequel se trouvent les amibes. C'est excessivement difficile. Classiquement (VLES et REISS), le pH protoplasmique est, contrairement à ce qu'on admettait jusqu'alors, acide; il se situe entre 5 et 6, en présentant d'ailleurs des variations. Il ne nous est cependant pas d'un grand secours, les amibes n'étant pas endocellulaires. Quant aux liquides extracellulaires, ils ont un pH plutôt alcalin (sang : 7,3 à 7,4; liquide céphalo-rachidien : 7,9; humeur aqueuse : 7,5; humeur vitrée : 7,7, etc...).

Ces données fragiles nous conduisent à des conclusions qui ne sont pas en désaccord sur tous les points avec l'observation clinique journalière. L'action léthale propre semble devoir être mise hors de cause, l'inhibition du développement restant très plausible. Si on tient compte du fait qu'il ne s'agit que de l'effet d'une seule injection et que l'émétine s'accumule dans l'organisme (mais est-ce partout de façon égale?), on peut tout de même envisager la réalisation, après un traitement complet, d'une concentration suffisante pour expliquer son action. Mais, évidemment, nous restons un peu dépourvus pour comprendre le mécanisme d'une action rapide et les exemples de guérison complète, sans récurrence. Nous comprenons, par ailleurs, très bien l'émétino-résistance (au sens pharmacologique du terme).

La discussion concernant la conessine nécessite malheureusement encore de nouvelles hypothèses que multiplient les risques de conceptions erronées. En admettant un mécanisme d'action directe, il nous faut envisager la question de la traversée digestive avec ses variations de pH. Or, malgré les sécrétions alcalines, le pH intestinal (sauf dans les dernières parties du côlon) est acide par suite des fermentations microbiennes. La conessine étant en solution aqueuse, le niveau de sa résorption se situe dans ce même côlon. Quant à sa concentration, elle est de l'ordre de 1/4.000 si nous envisageons une absorption journalière de 500 mg. dilués

dans un volume alimentaire de 2.000 cm³. Nous atteignons ainsi, en théorie, les concentrations léthales (1/4.000 à 1/7.000). Tenant compte maintenant du fait que l'alcaloïde n'est pas retrouvé dans les matières fécales et raisonnant comme nous l'avons fait pour l'émétine, nous trouvons comme concentrations :

1/140.000 dans l'organisme considéré dans sa totalité,

1/35.000 dans les liquides extracellulaires.

Le dernier chiffre seul est de l'ordre des concentrations inhibitrices.

Comme pour l'émétine, nous sommes devant une inconnue. S'il est possible d'envisager la réalisation d'un taux suffisant au cours d'un traitement complet, les concentrations théoriques au niveau du cæcum restent inquiétantes par l'optimisme qu'elles permettraient. Il deviendrait très difficile d'expliquer les échecs relevés dans la littérature...

On pourrait penser que toute expérimentation *in vitro* de produits inhibiteurs des amibes soit sans portée pratique, car les conclusions permises restent toujours des plus douteuses quand on effectue la transposition à l'homme. Notre point de vue est moins définitif. Ces méthodes sont utiles, car elles constituent une base de départ pour des études thérapeutiques; elles permettent de faire une sélection préalable parmi de nombreux produits à essayer. Mais il va sans dire que l'expérimentation clinique, que nous allons aborder maintenant, a le dernier mot. Les résultats obtenus avec elle ne se discutent pas; eux seuls, en définitive, ont force de loi.

CHAPITRE IV

ETUDES CLINIQUES

Nous avons eu l'occasion de traiter par la conessine, depuis environ huit mois, 37 sujets atteints d'amibiase intestinale. Parmi ces 37 malades, 23 ont tiré un bénéfice indiscutable de la cure, 14 ont enregistré un échec.

A vrai dire, les enseignements tirés de la simple lecture de ces chiffres nous semblent discutables. L'amibiase intestinale n'est pas une, et tout traitement qu'on lui oppose doit être confronté dans ses résultats avec le type évolutif qu'il prétend combattre. Voilà pourquoi, ne tenant guère compte de ces pourcentages globaux, il nous semble plus instructif de détailler dans quelles circonstances et chez quels malades la conessine échoua ou réussit.

C'est ainsi qu'il nous paraît indispensable de distinguer parmi ces sujets les dysentériques aigus et les sujets atteints d'amibiase chronique.

I. — Valeur de la conessine dans le traitement des syndromes dysentériques aigus.

Sur 37 malades, 23, soit 62 p. 100, présentaient un syndrome dysentérique aigu dont il importe de préciser les particularités évolutives, si l'on veut sainement juger de la valeur du traitement institué. En effet, sur ces 23 sujets :

- 2 présentaient un syndrome dysentérique aigu révélateur d'une amibiase de première atteinte,
- 3 une reviviscence évolutive à long terme chez des rapatriés coloniaux de longue date,
- et 18 une ou plusieurs rechutes précoces chez des rapatriés coloniaux récents.

A) Deux malades présentèrent un syndrome dysentérique aigu révélateur d'une amibiase intestinale de première atteinte. (Observations I et II.)

Il s'agissait d'un jeune couple, n'ayant jusqu'alors jamais quitté la France, qui effectua un voyage de noces de trois semaines à travers l'Afrique du Nord.

Peu après leur retour en France, l'un et l'autre de ces jeunes gens présentèrent un syndrome dysentérique aigu, caractéristique.

Chez l'un et l'autre de ces sujets, la rectoscopie mit en évidence des ulcérations typiques, et l'examen des selles révéla la présence d'amibes hématophages.

Ces deux malades furent soumis en même temps à un traitement standard par la conessine, sans autre thérapeutique associée (50 cg. par jour pendant 5 jours, puis 30 cg. par jour pendant 7 jours).

a) Très rapidement, son action sur le syndrome dysentérique fut manifeste : les douleurs et les épreintes cédèrent dès le 3^e jour, le chiffre des selles passa en 48 heures de 15 à 4 et de 12 à 2, leur aspect se modifia dès le 5^e jour, les glaires et le sang disparaissant des fèces.

b) Les examens rectoscopiques confirmèrent l'excellence des résultats obtenus : au 5^e jour, la cicatrisation de la muqueuse était manifeste, avec cependant persistance de quelques ulcérations en coup d'ongle. Au 10^e jour, ces ulcérations persistantes étaient pratiquement cicatrisées. Au 30^e jour, il ne restait plus trace d'atteinte muqueuse.

c) Enfin, les examens coprologiques successifs sanctionnèrent cette guérison rapide : 3 examens de selles à 3 jours d'intervalle furent négatifs; 1 examen le 15^e jour après la réactivation ne révéla plus d'amibes, puis des examens mensuels pendant 6 mois consécutifs s'avérèrent normaux.

Bref, en quelques jours, le traitement de cette amibiase de primo-infestation, à forme dysentérique, aboutit à une guérison clinique complète, obéissant aux conditions les plus sévères de celle-ci. A ce titre, le résultat obtenu paraît égal aux plus beaux succès de l'émétine.

B) Trois malades présentaient un syndrome dysentérique aigu traduisant une reviviscence à long terme d'une amibiase chez des rapatriés coloniaux de longue date. (Observations III, IV et V.)

Il s'agissait de deux hommes et d'une femme dont l'histoire pathologique est stéréotypée :

a) Ces trois sujets étaient des coloniaux de longue date, ayant effectué de multiples séjours outre-mer, en Syrie, en Afrique et en Extrême-Orient.

La poussée dysentérique aiguë initiale était survenue de longues années auparavant (10 ans, 8 ans, 6 ans) et avait été suivie de poussées plus ou moins caractéristiques, symptomatiques d'une amibiase à rechutes, habituellement bien jugulées par l'émétine.

b) Depuis leur retour en France, datant de 4 ans, 3 ans et demi et 3 ans, l'évolutivité de l'amibiase ne s'était révélée qu'avec

discrétion. Tout au plus existait-il des poussées frustes, le plus souvent saisonnières, mais où la présence intermittente de kystes dans les fèces affirmait en réalité la permanence de l'infestation parasitaire.

c) C'est alors que surgit une poussée dysentérique aiguë, témoin de la reviviscence d'une amibiase semblant jusqu'alors en sommeil.

Ce syndrome dysentérique aigu fut net, traduit chez les trois malades par des douleurs abdominales vives, du ténesme chez l'un d'eux, des selles nombreuses (13, 9 et 6 par 24 heures) par tous.

Ces trois sujets étaient porteurs d'un cæcum tendu et douloureux. La rectoscopie décela deux d'entre eux des ulcérations disséminées, et les examens coprologiques montrèrent la présence d'amibes hématophages chez deux sujets, de kystes tétranucléés chez le troisième.

d) L'institution du traitement par la conessine fut suivie de résultats satisfaisants : sédation des douleurs vers le 3^e jour, réduction du nombre des selles à 3, 2 puis 1 par 24 heures, dès le 4^e jour du traitement, cicatrisation des ulcérations rectales (vérifiée sous rectoscopie chez un malade dès le 5^e jour, chez le second au 10^e jour), disparition des amibes (vérifiée à 6 reprises chez ces deux mêmes sujets), enfin disparition des kystes dans les selles au 3^e malade, où ils reparurent cependant 15 jours plus tard.

Au total : l'extinction rapide de cette poussée dysentérique aiguë, évolutive, représente un résultat appréciable. Il va sans dire qu'il est impossible dans de telles circonstances de prononcer le mot de guérison. Mais les effets obtenus sont, en pratique, égaux à ceux de l'émétine.

C) Un troisième groupe de sujets réunit 18 cas de syndromes dysentériques aigus traduisant non plus une reviviscence à long terme, mais une rechute de l'amibiase chez des rapatriés coloniaux récents.

A l'exception de 3 sujets contaminés respectivement à La Réunion, en Syrie et en A.O.F., tous ces malades étaient des rapatriés d'Extrême-Orient.

Parmi ces 18 sujets, il importe de distinguer trois catégories de malades. Il n'est pas, en effet, indifférent de savoir qu'il s'agissait dans ce cas :

— d'amibiases évolutives à poussées successives antérieurement traitées par l'émétine et émétino-sensibles;

— d'amibiases évolutives à poussées successives émétino-résistantes (ou tout au moins au sens clinique du terme);

— ou d'amibiases évolutives malignes.

- 1) Huit sujets étaient atteints d'amibiase intestinale évoluant par poussées successives, antérieurement traitées par l'émétine et émétino-sensibles. (Observations VI à XIII.)

Leur histoire pathologique se ramenait à quelques grands traits communs :

Aucun de ces sujets (sauf le malade né à La Réunion) n'avait compté jusqu'alors de séjour outre-mer. Aucun ne présentait d'antécédent digestif notable.

Au cours d'un séjour en Extrême-Orient se manifeste un jour un syndrome dysentérique aigu, révélateur d'une amibiase confirmée par la présence d'amibes hématophages dans les fèces.

Chacun de ces sujets, traité par l'émétine, enregistre à la suite de cette thérapeutique un résultat favorable.

Malheureusement, la tendance récidivante de cette amibiase intestinale se manifeste ultérieurement par des rechutes typiques plus ou moins précoces, mais toujours franches et nombreuses (4 en 6 mois, 6 en 2 ans 1/2, 6 en 2 ans, 8 en 1 an 1/2, 7 en 1 an, 6 en 9 mois, 10 en 3 ans, 8 en 2 ans).

a) A chacune de ces rechutes, la reprise du traitement émétinien est suivie d'une sédation, puis d'une disparition du syndrome dysentérique. Pour des raisons variables, ces malades furent rapatriés en France.

b) C'est à ce moment que surgit, quelques mois à peine après le rapatriement, une rechute, également dysentérique aiguë, avec ulcérations à la rectoscopie dans 6 cas sur 8, présence d'amibes hématophages dans 5 cas, présence de kystes à 4 noyaux dans les 3 autres observations.

c) Chacun de ces sujets fut alors soumis au traitement standard par la conessine, avec des résultats qui méritent discussion :

Dans 6 cas sur 8, le traitement par la conessine sans autre thérapeutique associée enregistre un net succès, comparable à celui des observations déjà citées : sédation rapide des douleurs, retour du nombre des selles à la normale, cicatrisation des ulcérations sous contrôle rectoscopique, disparition des amibes (5 cas) ou des kystes (1 cas) dans les fèces.

d) C'est à leur propos que s'ouvre un débat concernant la valeur thérapeutique comparative de l'émétine et de la conessine.

Au premier abord, il pourrait sembler séduisant de conclure à la supériorité de la conessine. En fait, il n'en est rien. Elle a certes permis d'obtenir un résultat net, mais il convient de ne pas perdre de vue : d'une part, qu'il s'agissait de rapatriés dont la consolidation intestinale est souvent beaucoup plus aisée qu'en milieu colonial; d'autre part, que, même en milieu colonial, l'émétine n'avait pas empêché la rechute, mais avait jugulé le syndrome dysentérique à chaque poussée.

e) D'ailleurs, la conessine peut, même dans ces cas relativement favorables, se heurter aux mêmes échecs que l'émétine. Nous en voulons pour preuve les deux derniers malades de ce premier groupe de huit sujets. Comme les six autres, rappelons qu'ils avaient présenté des poussées dysentériques successives jugulées par l'émétine, mais récidivantes. Lors de la rechute dysentérique survenue en France, le traitement par la conessine enregistra des résultats médiocres ou incomplets. Chez l'un d'eux, l'échec de la conessine fut total : persistance des douleurs, du nombre élevé de selles, des ulcérations visibles à la rectoscopie, des amibes dans les fèces. Or, la reprise d'un traitement éméтинien classique amena la disparition en 3 jours des douleurs, en 4 jours du nombre anormal de selles, en 15 jours des ulcérations rectales, en 8 jours des amibes dans les selles, disparition vérifiée ultérieurement par 6 examens coprologiques. Chez un second malade, le traitement par la conessine sembla tout d'abord agir favorablement, le malade étant soulagé et le nombre des selles réduit. En fait, il persistait des ulcérations rectales, le cæcum demeurant tendu et douloureux; les selles contenaient encore des amibes. Ces signes disparurent lors de l'application d'un traitement mixte par la pénicilline-émétine-sulfaguanidine. La guérison (clinique) se maintint durant plusieurs mois, sanctionnée par l'absence de tout trouble digestif et la négativité de 6 examens coprologiques.

Il va sans dire que les mêmes réserves sont valables chez ces deux malades concernant aussi bien l'influence spontanément favorable du rapatriement que la stabilité réelle de leur « guérison ».

2) Dans une deuxième catégorie, il s'agissait de sept malades atteints d'amibiase intestinale à poussées successives jusqu'alors éméтино-résistantes (au sens purement clinique du terme). (Observations XIV à XX.)

L'histoire pathologique de ces sujets est en tous points comparable à celle des malades de la catégorie précédente, à l'exclusion de deux tendances particulières :

D'une part, les rechutes y étaient plus fréquentes et affectaient souvent l'allure de formes récidivantes à court terme sur la gravité desquelles BLANC et SIGUIER (12 à 18) ont longuement insisté. C'est ainsi que sur ces 7 malades, 5 avaient présenté en moyenne une poussée de rechute mensuelle, et les deux derniers 6 à 7 poussées en 4 mois.

A chacune de ces poussées, un traitement éméтинien avait été institué. Dans 2 cas sur 7, son application avait été incorrecte, fait sur l'influence aggravante duquel ces deux derniers auteurs ont également, par ailleurs, mis l'accent.

En effet, le malade de l'observation XIV avait été traité à chacune de ses rechutes par des doses ridicules d'émétine (0,14 g., 0,24 g., 0,18 g.) qui n'étaient peut-être pas étrangères au caractère rebelle ultérieur de sa dysentérie.

Dans l'observation XV, au contraire, les cures émétiniennes avaient été poursuivies aveuglément à des doses et des intervalles scabreux (4,60 g. d'émétine en 2 mois 1/2...), et il est probable que nous nous soyons trouvé là en présence d'un de ces cas où l'évolutivité de l'amibiase et la toxicité propre de l'émétine sur l'intestin lui-même créent un véritable cercle vicieux.

En dehors de ces deux cas particuliers, l'émétine avait été instituée dans les cinq autres observations à des doses et des intervalles orthodoxes, mais sans aucun résultat favorable.

Chacun de ces 7 sujets fut soumis au traitement standard par de la conessine, sans adjonction d'aucune autre thérapeutique.

Sur ces 7 malades, 4 évoluèrent favorablement (3 guérisons apparentes, 1 amélioration franche avec disparition des amibes ou des kystes des selles, mais persistance d'une sensibilité colique anormale). Furent pratiqués également rectoscopie et 6 examens de selles consécutifs.

3 sujets (dont les 2 malades incorrectement traités primitivement) ne bénéficièrent d'aucune amélioration, et cet échec se traduisit par la persistance de troubles fonctionnels et des épreuves coprologiques positives.

La conessine s'avéra-t-elle du moins, dans cette catégorie particulière, supérieure à l'émétine? Là encore, l'impression première doit subir un correctif : celui-ci, répétons-le, provient de ce que l'émétino-résistance (au sens purement clinique du terme) s'était manifestée en milieu colonial, et la sensibilité à la conessine après le rapatriement.

Or, nous avons eu la curiosité de comparer les résultats thérapeutiques obtenus dans cette catégorie de 7 sujets traités par la conessine avec ceux que nous avions enregistrés dans un autre groupe de 7 amibiens choisis au hasard et traités différemment. Il est très frappant d'observer que dans ce groupe témoin de 7 sujets, les résultats thérapeutiques obtenus ont été identiques :

— deux succès grâce au traitement d'entretien stovarsol-dérivés iodoquinoléiques, un autre succès lors de la reprise d'un traitement émétinien classique, isolé, lors de la rechute en France, d'une amibiase considérée en Extrême-Orient comme émétino-résistance, un succès dans des conditions identiques avec le traitement émétine-pénicilline-sulfaguanidine (soit quatre succès obtenus sans traitement par la conessine);

— et trois échecs, soit exactement la même proportion.

3) Enfin, trois sujets, constituant le dernier groupe, étaient atteints de véritables amibiases malignes. (Observations XXI, XXII, XXIII.)

Nous ne ferons que rappeler les caractéristiques évolutives particulières de ce type morbide. Ici, l'amibiase intestinale revêt soit d'emblée, soit secondairement, une tendance à la récurrence à court terme que rien ne jugule. A peine une poussée dysentérique

a-t-elle cessé qu'une rechute surgit, se développe, cède comme à regret à la reprise du traitement, entre en sommeil pour quelques jours, au maximum quelques semaines, puis reprend.

Cliniquement parlant, ces formes sont émétino-résistantes, et le séjour colonial apparaît dans ces cas si redoutable que le rapatriement de ces malades doit être immédiatement envisagé. Or, c'est à peine s'il obtient des rémissions plus franches et plus durables. De nouvelles cures émetiniennes, l'arséno-thérapie par voie veineuse, l'association émetine-pénicilline-sulfaguavidine conduisent à une amélioration, mais il faut poursuivre avec une particulière ténacité le traitement d'entretien de ces formes, traitement qui demande plusieurs mois avant d'obtenir un effet tangible. Le malade reste, de plus, à tout moment sous la menace d'une rechute grave. Chez certains sujets, le tableau se complique de poussées hépatiques douloureuses et fébriles avec hépatomégalie, qui signe l'ensemencement du foie par l'amibe. Et pourtant, lorsqu'on cherche les signes cliniques de suppuration, on ne les trouve pas dans la plupart des cas. Tout se passe comme si, essayant d'un foyer habituellement cæcal, fixe et intarissable, les amibes déterminaient une réaction inflammatoire périhépatique, particulièrement vive, le déroulement de ces atteintes successives, cæcale et hépatique, réalisant ce que BLANC et SIGUIER ont décrit sous le terme de typhlohépatite récidivante à court terme.

C'est dans ces formes qui se placent à la frontière d'une décision opératoire qui répugne au médecin et d'un traitement médical précaire dans ses résultats, que les indications thérapeutiques apparaissent des plus difficiles.

Nous avons soumis ces trois malades au traitement par la conessine seule, sans autre association thérapeutique.

a) Lors des poussées évolutives aiguës, elle a soulagé le syndrome fonctionnel de l'un de ces amibiens, diminué le nombre quotidien de ses selles (de 7 à 3), modifié leur aspect.

b) En réalité, cette sédation des couleurs ne fait que masquer un échec : le cæcum reste objectivement aussi douloureux, les ulcérations rectales persistent à la rectoscopie, les selles montrent encore des kystes amibiens.

Echec encore plus net chez les deux autres malades, où le traitement par la conessine, répété à deux reprises chez l'un et repris une fois chez l'autre, n'enregistra aucune amélioration, même fonctionnelle. De ces deux sujets, l'un fut très amélioré par la reprise d'un traitement mixte par émetine-pénicilline-sulfaguavidine, l'autre ne bénéficia d'aucune amélioration.

En première conclusion :

1° Sur les 23 malades atteints de syndromes dysentériques aigus, de primo-infestation, de reviviscence lointaine et de rechutes plus ou moins précoces, nous avons obtenu 14 succès.

Ces succès ont obéi au triple critère de la guérison, tout au moins de la guérison de la poussée aiguë, car il convient de ne pas être trop exigeant :

- a) Critère clinique, basé sur la disparition de tous les éléments du syndrome dysentérique;
- b) Critère endoscopique, basé sur la cicatrisation, vérifiée sous rectoscopie, des ulcérations rectales;
- c) Critère parasitologique sanctionné par 6 examens de selles négatifs.

2° Dans 9 cas, la conessine enrégistre un échec partiel ou total.

Il est juste de dire que la responsabilité de ces insuccès incombe bien souvent aux particularités évolutives de l'amibiase causale, et que certaines amibiases évolutives malignes se montrent rebelles à la plupart des thérapeutiques. Mais il est de fait que ces échecs existent dans une proportion non négligeable (39 p. 100 des cas).

Il nous paraît donc excessif d'écrire que la conessine juggle les formes émetino-résistantes de l'amibiase. Parfois, cette émetino-résistance n'existait en réalité qu'outre-mer, et l'influence bienfaisante du rapatriement est trop connue pour qu'on ne lui attribue pas une grande part des succès thérapeutiques enregistrés. Et, lorsque l'émetino-résistance persiste réellement avec le rapatriement et se confirme après plusieurs mois de séjour en climat non tropical, il convient de n'être pas trop optimiste sur l'action thérapeutique de la conessine.

Il ne faut jamais perdre de vue, en effet, que la thérapeutique doit s'adapter aux divers « moments évolutifs » d'une maladie particulièrement déconcertante. Le fait d'agir sur une poussée aiguë est certes infiniment précieux, et à ce titre la conessine réalise une acquisition des plus valables, mais l'efficacité d'un traitement antiamibien doit en fait se mesurer à la solidité et à la durée des résultats acquis.

Or, nous allons voir que cette solidité et cette durée restent sujets à caution chez une catégorie, bien particulière, d'amibiens : les amibiens chroniques.

II. — Valeur de la conessine dans le traitement des Amibiases chroniques.

Les limites de l'amibiase chronique sont infiniment plus difficiles à déterminer que celles des syndromes dysentériques francs. BLANC et SIGUIER (12 à 18) ont insisté tout récemment sur la complexité réelle et la spécificité toute relative de certaines manifestations pathologiques chroniques des amibiens. Il n'est pas,

en effet, accordé la place qu'elles méritent aux colites non spécifiques post et para-amibiennes décrites par les auteurs ci-dessus, après d'autres (CANLÈS et BONNIN, MAURÉNAS).

Voici pourquoi, ne voulant inscrire au passif de la conessine que des faits dûment établis, nous n'avons pas retenu parmi les malades traités que ceux dont l'amibiase avait reçu une confirmation parasitologique. Encore faut-il distinguer, parmi ces cas, les sujets atteints d'amibiase chronique vraie et les porteurs de kystes, apparemment sains.

A) Sept malades constituèrent le groupe des sujets atteints d'amibiase chronique vraie. (Observations XXIV à XXX.)

Leur passé clinique, chez cinq d'entre eux, était celui de coloniaux, contaminés outre-mer et revenus en France soit depuis longtemps (deux), soit récemment (trois). Deux autres sujets avaient été contaminés en Allemagne au contact de prisonniers nord-africains. Leurs troubles résiduels étaient d'intensité variable, mais toujours francs, soit à type de diarrhée alternant avec des périodes de constipation (cinq), soit à type douloureux prédominant (un), soit résumé à l'émission matinale impérieuse d'une selle étalée et d'aspect vernissé.

Mais tous ces malades furent trouvés porteurs d'amibes (trois) ou de kystes. Enfin, trois d'entre eux présentèrent des ulcérations à l'examen rectoscopique, les quatre autres ayant une muqueuse cicatrisée d'aspect normal.

Chacun de ces malades fut soumis à une cure standard par la conessine, à l'exclusion de toute autre thérapeutique associée. Or, les résultats obtenus furent très inférieurs à ceux qui furent notés dans le traitement de syndromes dysentériques aigus.

En effet, sur sept sujets :

a) Deux bénéficièrent d'une très sensible amélioration sur le syndrome douloureux pour l'un, sur le nombre des selles (six à trois) pour l'autre. Ils cicatrisèrent l'un et l'autre leurs ulcérations rectales (l'un en trois semaines, l'autre en un mois), et six examens coprologiques furent négatifs à la suite de ce traitement (l'un était porteur d'amibes, l'autre de kystes).

b) Trois autres sujets accusèrent une amélioration clinique médiocre (selles moins impérieuses, « diarrhée moins gênante »), mais l'un d'eux conserva l'aspect congestif de sa muqueuse rectale et les trois malades demeurèrent porteurs de parasites dans les fèces.

c) Enfin, deux autres sujets ne purent noter aucune modification dans leurs troubles cliniques. De même, les examens coprologiques négativés immédiatement après la cure s'avérèrent positifs quelques semaines plus tard.

B) Sept autres sujets se comportaient comme des porteurs de kystes apparemment sains (Observations XXX à XXXVII), avec les réserves que font envisager les travaux récents sur cette conception traditionnelle.

Aucun de ces sujets n'accusait de troubles digestifs notables, bien que quatre d'entre eux fussent d'anciens coloniaux chez lesquels la constatation de kystes amibiens survivait à une amibiase avérée de longue date. Mais tous éliminaient des kystes dans leurs selles avec une intermittence que l'on ne doit pas perdre de vue lors de la discussion des résultats thérapeutiques. Enfin, deux d'entre eux, malgré l'absence de tout syndrome fonctionnel, présentèrent un discret semis d'ulcérations rectales, visibles à l'endoscopie.

De ces sept sujets traités, quatre furent soumis à trois cures standard de conessine après un intervalle de quinze jours entre chaque cure, et trois à une cure standard simple. Aucune autre thérapeutique ne fut associée.

Les résultats obtenus dans ce groupe par le traitement se traduisent par :

- quatre succès vérifiés par six examens coprologiques; il est à remarquer que, sur ces quatre malades, trois avaient bénéficié d'une cure prolongée par la conessine;
- trois autres sujets enregistrèrent un échec, les selles négativées dans un cas dès la fin de la cure s'avérant contenir des kystes à des examens ultérieurs;
- deux autres sujets ayant présenté dans l'élimination de leurs kystes les mêmes intermittences que celles qu'on observe chez les porteurs de parasites non traités.

En définitive, sur quatorze cas d'amibiase chronique, le traitement par la conessine permit d'obtenir six succès, mais échoua dans huit cas, proportion d'échecs très supérieure à celle enregistrée lors du traitement des syndromes dysentériques aigus. Il est pourtant indéniable, et nous l'avons vérifié à maintes reprises, que la conessine peut agir favorablement sur les kystes comme sur l'amibe et que, sous cet angle, elle s'avère donc supérieure à l'émétine, mais elle nous semble inférieure aux résultats d'un traitement antiamibien prolongé par les arsenicaux et les dérivés iodoquinoléiques. Nous y reviendrons.

III. — Valeur de la conessine dans le traitement des parasitoses associées.

Comme nos devanciers, nous avons également pu vérifier l'action de la conessine sur certaines associations parasitaires. C'est ainsi que dans quatre cas d'association à *Trichomonas*, nous avons obtenu trois succès. (Observations XXIV, XXVIII et XXXIV.)

IV. — Valeur de la conessine dans le traitement des Amibiases hépatiques.

Par contre, nous sommes en désaccord (peut-être provisoire) avec les constatations de MM. LAVIER, CROSNIER et MERLE (45) concernant l'action équivalente à l'émétine de la conessine dans les amibiases hépatiques. Cette action semblerait logique, puisque cet alcaloïde agit incontestablement sur l'amibe. Cependant, dans six cas où existait une complication hépatique, nous n'avons enregistré que des échecs ou des résultats médiocres.

Toutefois, parmi ces six échecs, l'un ne peut être imputé à la conessine, le malade étant porteur d'un volumineux abcès chronique du foie, opéré par le Dr OBERLIN, qui évacua plus d'un litre de pus mort. Le malade guérit parfaitement, fut secondairement soumis à deux cures de conessine, mais présentait des amibes hématophages dans les selles cinq semaines plus tard.

Un second échec ne peut également être imputé à la conessine, puisque le malade, intolérant, ne put poursuivre sa cure à dose convenable. L'émétine permit d'obtenir une guérison qui semble se confirmer.

Trois malades ne virent influencées ni la fièvre, ni les douleurs, ni l'hépatomégalie, qui rétrocédèrent ultérieurement très rapidement à l'émétine.

Enfin, le sixième sujet fut nettement amélioré, avec chute de la fièvre, atténuation de la douleur, mais persistance d'un foie gros et très douloureux lors de son ébranlement provoqué. La conessine n'obtint ces résultats qu'en fin de cure. Encore furent-ils incomplets et cette hépatite « refroidie » n'obéissait pas aux critères exigibles pour affirmer la guérison, critères obtenus ultérieurement par l'émétine.

Si bien qu'en conclusion provisoire, nous admettons nettement la supériorité de l'émétine sur la conessine dans le traitement des amibiases hépatiques.

V. — Tolérance du produit.

Nous ne pouvons que confirmer pleinement ce qui a déjà été publié concernant l'absence de toxicité apparente du produit. Chez aucun de nos malades nous n'avons observé d'altérations de la formule sanguine, de modifications du pouls, de la tension artérielle, de l'électro-cardiogramme ou des réflexes. Et il semble indéniable que la toxicité de la conessine soit de beaucoup inférieure à celle de l'émétine aux doses thérapeutiques. En outre, on n'observe pas au cours des traitements cette asthénie qui est si souvent frappante à la fin des cures émétiniennes, même lorsqu'il n'existe aucune atteinte objective du système nerveux.

Enfin, l'application du traitement est indolore, avantage qui est certainement apprécié des amibiens antérieurement soumis à l'émétinothérapie.

En regard de ces avantages éclatants, s'inscrivent quelques inconvénients. 60 p. 100 de nos malades ont accusé une sensation d'amertume dans la bouche; 50 p. 100 un tremblement menu qui, dans la moitié des cas, survécut pendant quelques jours à la suspension du traitement; 40 p. 100 des sujets se plaignirent d'insomnie, proportion réduite à 25 p. 100 lorsqu'un traitement gardénalique à doses filées (0,12 à 0,15 g. par jour) est associé à la cure, mais qui s'élève à 30 p. 100 chez les alcooliques.

Deux de nos malades étaient enceintes et ne ressentirent aucun effet obstétrical fâcheux. Mais l'une d'elles, qui ignorait son état, présenta une crise pénible de tachycardie paroxystique. Le même accident s'observa chez un second malade.

Aucun des sujets ainsi traités ne présenta d'épisode délirant dramatique. On sait qu'il en fut colporté des exemples, peut-être amplifiés, qui conféraient à la conessine une mauvaise réputation parmi certains rapatriés d'Afrique qui nous apprirent, avant la publication de ses résultats, l'existence de ce traitement nouveau.

Bref, hormis quelques inconvénients mineurs, la conessine fut dans l'ensemble fort bien tolérée par nos 37 malades. Mais il est exact que des accidents plus impressionnants peuvent s'observer chez des prédisposés, et notamment des éthyliques. C'est une notion à retenir, principalement en milieu colonial, tout en ne méconnaissant pas l'existence d'un facteur individuel certain; c'est ainsi que certaines amibiennes, neurovégétatives à un point quasi pathologique, n'ont accusé aucun trouble à l'égard de cette médication.

VI. — Conclusions provisoires.

C'est en pays d'endémie amibienne et par la confrontation de statistiques importantes que l'on pourra seulement juger de la valeur comparative de la conessine par rapport au traitement anti-amibien classique, et notamment à l'émétine. Ainsi pourrions-nous mieux apprécier leur valeur respective dans l'amibiase hépatique et pulmonaire et dans les syndromes dysentériques aigus ou subaigus. Par contre, peut-être sera-t-il plus facile de juger en territoire non tropical de la valeur de ce traitement dans les troubles résiduels spécifiques de l'amibiase chronique et chez les porteurs de kystes.

Nous basant sur une expérience personnelle limitée à 37 observations, mais précise, nous aboutirons aux conclusions provisoires suivantes :

1° Selon nous, la conessine est inférieure à l'émétine dans le traitement des amibiases hépatiques (et sans doute, si l'on raisonne par analogie, dans les amibiases pulmonaires).

Refroidir une amibiase hépatique est une chose, la guérir de façon éclatante, rapide, indiscutable et définitive en est une autre. Selon des avis autorisés, l'émétine constitue dans ce domaine une thérapeutique irremplaçable, et il serait dangereux de laisser croire qu'elle pût être remplacée. Peut-être la conessine mérite-t-elle de prendre place dans le traitement des amibiases hépatiques à titre de traitement associé, ou complémentaire. C'est là un fait à préciser, mais qui comporte encore une trop grande part d'hypothèses.

2° Selon nous, la conessine est également inférieure au traitement classique d'entretien dans la thérapeutique des amibiases chroniques vraies et des porteurs de kystes.

En effet, nous avons vu que des cures successives de ce produit ne suffisaient pas à faire disparaître des selles les amibes ou les kystes de façon durable : or, le seul problème thérapeutique de l'amibiase chronique vraie réside dans la solidité de la guérison et non dans l'extinction des flambées intermittentes qui l'émaillent.

De plus, il n'est pas encore prouvé que des cures d'entretien de plusieurs semaines puissent être parfaitement tolérées par tous ces malades, et qu'à ces doses la conessine ne puisse être toxique. C'est là un point pratique de grand intérêt qui mérite d'être éclairci, mais laisse encore actuellement place au doute.

D'ailleurs, il nous paraît personnellement incontestable que le traitement d'entretien des amibiases chroniques vraies nécessite des cures très longuement poursuivies, s'étalant sur plusieurs mois sans interruption, alternant, comme il est classique de le faire, les médications antiparasitaires habituelles, et complété chaque fois qu'il est possible par une cure hydrominérale. C'est là un point très important récemment étudié.

3° Ces réserves faites, il est indéniable que la conessine représente une très précieuse acquisition dans le cadre de l'amibiase intestinale, à condition qu'il s'agisse de formes dysentériques aiguës ou subaiguës où, selon notre expérience personnelle, son action est sensiblement égale à celle de l'émétine.

Elle présente même sur cette dernière des avantages certains : commodité d'application du fait de l'absorption *per os*, possibilité (avec les réserves que le fait comporte) d'un traitement ambulatoire, toxicité moindre, action sur les kystes et certains parasites associés.

Mais, à ces avantages déjà appréciables s'ajoute une autre possibilité : la conessine peut s'intercaler entre deux cures émétiniennes sans que le malade soit pris, en cas de rechutes trop précoces, entre le danger d'une amibiase évolutive non traitée et celui de la toxicité accumulative de l'émétine. Or, c'est là un fait, nous le répétons, qui constitue en milieu tropical un véritable cauchemar pour les malades et les praticiens. Cette indication suffirait à elle seule à donner à la conessine une place de choix dans le traitement de l'amibiase intestinale, et singulièrement dans ses formes récidivantes à court terme.

Place et indications particulières de la conessine dans le traitement de l'Amibiase intestinale.

C'est dire que, selon nous, la conessine est tout particulièrement indiquée :

1° Dans les amibiases intestinales à poussées dysentériques récidivantes.

Son utilisation s'impose :

a) Dans tous les cas où la rechute dysentérique survient dans un délai trop proche de la dernière cure éméтинienne pour que l'on puisse envisager de reprendre celle-ci. Autrement dit, tout amibien présentant une rechute dysentérique moins de 45 jours après la fin du traitement éméтинien précédent doit être soumis de préférence à une cure par la conessine.

b) De même, dans tous les cas où l'amibiase semble éméтино-résistante, mais avec deux réserves :

- Cette éméтино-résistance (au sens strictement clinique du terme) ne constitue pas toujours un fait acquis et irréversible. Nombreux sont les amibiens qui, outre-mer, ont résisté à l'émétisme et qui, une fois rapatriés, tirent pour tant un bénéfice indiscutable de la reprise du traitement.
- D'autre part, dans les éméтино-résistances rebelles qui se confirment chez des amibiens rapatriés depuis plusieurs mois, il faut recourir à la conessine, mais sans nourrir trop d'illusions à l'égard de son efficacité durable chez de tels sujets.

En dehors des amibiases intestinales à poussées dysentériques récidivantes :

2° On pourra utiliser la conessine dans les syndromes dysentériques aigus révélateurs d'une amibiase de première atteinte :

a) Soit d'emblée, non associée à l'émétine, dans les circonstances où l'on a parfois la main forcée à un traitement ambulatoire et où l'hospitalisation ou la mise au repos du sujet est impossible.

b) Soit associée d'emblée à l'émétine, afin de renforcer un traitement d'attaque; mais nous n'avons encore aucune précision sur les avantages d'une telle méthode.

c) Soit, ce qui semblerait préférable, faisant suite à une cure classique, dont elle prolongerait les effets amœbicides et cicatrisants (que la cure classique comporte le seul traitement éméтинien, ou mieux encore une cure d'attaque mixte par l'association éméтине-pénicilline-sulfaguanidine).

3° *De même, la thérapeutique par la conessine prend place dans le traitement d'entretien des amibiases chroniques vraies, à la condition de l'appliquer lors de certains « moments évolutifs » de la maladie.*

C'est ainsi que la conessine utilisée seule, même par cure prolongée, semble inférieure aux traitements d'entretien classiques. Mais, par contre, elle est particulièrement précieuse lorsque ces amibiases apparemment quiescentes (mais en fait encore évolutives) se réveillent sous des influences variables (saisonnières, alimentaires, etc...) et déterminent une brusque flambée intestinale. Le traitement d'entretien classique doit alors être interrompu, puis repris, une fois que la poussée intestinale intercurrente aura été jugulée par la conessine.

*
**

Ainsi, cette dernière ne nous apparaît-elle personnellement pas sous les traits d'une acquisition révolutionnaire destinée à supplanter aveuglément l'émétine, mais comme une médication précieuse, maniable, atoxique, qui mérite une place d'honneur dans l'arsenal thérapeutique de l'amibiase intestinale.

CONCLUSION

L'intérêt des études déjà faites sur l'action de la conessine dans la dysenterie amibienne nous a incité à entreprendre un certain nombre de recherches dans ce domaine.

1) Dans le but d'envisager la répartition et l'élimination de ce médicament chez l'homme, nous nous sommes attaché à mettre au point une technique de dosage de ce composé, d'abord en solution aqueuse pure, puis dans les milieux biologiques.

2) Nous avons montré que la conessine administrée aux doses normales ne pouvait être retrouvée dans les matières fécales et que son élimination urinaire était relativement lente. Expérimentalement, nous avons trouvé qu'elle se répartissait sensiblement de façon égale entre les hématies et le plasma sanguin.

3) Nous avons ensuite examiné, en vue d'une étude expérimentale de son action sur l'amibe dysentérique *in vitro*, ce qu'elle devenait quand elle était ajoutée aux milieux de cultures classiques. Nous avons passé en revue successivement la phase liquide seule, puis le milieu total comportant en plus une phase solide, en adoptant les temps de 24 heures et de 96 heures. Nos résultats ont prouvé qu'il était possible de déterminer de façon très satisfaisante la concentration en alcaloïde à tous les moments. Toutes ces expériences ont été effectuées comparativement avec l'émétine, que nous avons prise comme référence.

4) Ces points étant fixés, nous avons entrepris une étude comparative de l'action de l'émétine et de la conessine sur deux souches différentes d'*Entamoeba dysenteriae*. Les recherches ont porté sur deux points :

a) Le pouvoir inhibiteur sur le départ des cultures;

b) Le pouvoir léthal propre sur les amibes déjà en culture.

Elles ont conduit à cette conclusion que la conessine possédait *in vitro* une réelle action inhibitrice sur l'amibe, et qu'en tenant compte de la posologie moyenne on pouvait espérer chez l'homme une action comparable à celle de l'émétine.

5) Enfin, nous avons expérimenté la conessine sur un certain nombre d'amibiens.

Ce travail, joint à celui de nos devanciers, permet de conclure que si la conessine ne peut être envisagée comme un médicament susceptible de détrôner l'émétine, elle peut et doit prendre place à côté d'elle, sur un plan d'égalité dans le traitement de certaines formes d'amibiase.

Vu le Doyen :

BINET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur : SARRAILH

Vu le Président de thèse :

LIAN

BIBLIOGRAPHIE

1. ACTON (H.W.) et CHOPRA (R.N.). — *Kurchi bismuthous iodide, its value in the treatment of chronic amoebic infections of the bowel*. Indian Med. Gaz. — 1929, 64, 9, 481-7.
2. ACTON (H.W.) et CHOPRA (R.N.). — *The treatment of chronic intestinal amoebiasis with the alkaloids of Holarrhena antidysenterica (Kurchi)*. Indian Med. Gaz. — 1933, 68, 1, 6-12.
3. ADAMS (A.D.R.) — *Amoebiasis with special reference to treatment*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1945, 38, 4, 237.
4. AMIN (N.), MAHFOUZ (M.) et SHERIF (M.A.F.). — *The pharmacological action of Quassin as compared with Emetine*. Quart. J. Pharm. and Pharmacol. — 1945, 18, 2, 116-21.
5. ANDERSON (H.H.), JOHNSTONE (H.G.) et HANSEN (E.L.). — *Experimental chemotherapy of amoebiasis*. Am. J. trop. Med. — 1947, 27, 153-60.
6. BERTHO (A.), von SCHUCKMANN (G.) et SCHONBERGER (W.) — *Kurchi Alkaloide. I : Mitteilung. Über einige neue Basen aus Holarrhena antidysenterica*. Ber. — 1933, 66, 786-90.
7. BERTHO (A.). — *Kurchi Alkaloide. II : Mitteilung. Über die Gewinnung von Conessin und dessen Nebenbasen*. Arch. Pharm. 1939, 277, 237-57.
8. BERTHO (A.). — *Kurchi Alkaloide. III : Mitteilung. Über das wirksame Hauptalkaloide Konkurchin*. Liebigs Ann. der Chemie. — 1944, 555, 214-40.
9. BERTHO (A.). — *Pharmakologische Prüfung der Extrakte und Alkaloide aus Holarrhena antidysenterica*. Arch. Exper. Path. u. Pharmakol. — 1944, 203, 41-6.
10. BINET (L.) et FABRE (R.). — *Répartition de la quinine entre les globules rouges et le plasma sanguin*. J. Pharm. Chim. — 1930, 8, 11, 55-8.
11. BICHOP (A.). — *Experiments on the action of emetine in culture of E. coli*. Parasitology — 1929, 21, 4, 481-6.
12. BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — *Mémoire sur le traitement des amibiases chroniques et à rechutes par l'association Pénicilline-Émetine-Sulfamides*. S.I.L.L., Edit., Saïgon.
13. BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — *L'amibiase intestinale aiguë et son traitement*. Notes techniques du S.S. des T.F.E.O. — Portail, Edit., Saïgon.

14. BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — *Le traitement des amibiases chroniques et à rechutes par l'association Pénicilline-Emétine-Sulfamides. Premiers essais thérapeutiques.* Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris. — 1946, 471-5.
15. BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — *Technique de traitement d'assaut de l'amibiase aiguë par l'association Emétine-Pénicilline-Sulfamides.* Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris. — 1946, 478.
16. BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — *Pénicillothérapie de l'amibiase d'après 200 observations.* Congrès de Washington, 1948.
17. BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — *L'infection associée dans les amibiases tropicales. Son importance dans le devenir des amibiens. Déductions thérapeutiques.* Maroc Médical. — 1948, 280, 362-71.
18. BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — *Les conséquences thérapeutiques de l'infection associée au cours des amibiases tropicales. La pénicilline dans l'amibiase. Le traitement d'assaut Pénicilline-Emétine-Sulfaguanidine.* Maroc Médical. — 1948, 280, 372-7.
19. BONNIN (H.) et ARETAS (R.). — *Entamoeba dysenteriae et éméline in vitro. Essais d'émétine. Résistance provoquée.* Bull. Soc. Pathol. Exot. — 1938, 31, 9, 829-33.
20. BRACKETT (S.) et BLIZNICK (A.). — *The rate of multiplication of Entamoeba histolytica and its relation to in vitro drug testing and possibly to nutritional studies.* J. Parasitology, U.S.A. — 1947, 33, 154-66.
21. BURN (J.). — *The action of conessine and holarrhenine, the alkaloids of Holarrhena congolensis, and also of oxyconessine.* J. Pharmacol. — 1915, 6, 305-21.
22. CHAUDHURI (R.N.) et CHAUDHURI (M.N.R.). — *An analytical study of intestinal protozoal infection with special reference to amoebiasis.* Indian Med. Gaz. — 1946, 81, 6-7, 230-4.
23. CHEVALIER (A.). — *Le genre Holarrhena et sa distribution géographique.* Rev. Int. Bot. appl. et Agric. trop. — 1948, 305-6, 115-20.
24. CHOPRA (R.N.). — *Indigenous drugs of India.* Calcutta, 1933, p. 326.
25. CHOPRA (R.N.) et CHOPRA (I.C.). — *Treatment of chronic intestinal amoebiasis. Use and abuse of emetine.* Indian, Med. Gaz. — 1942, 77, 2, 65-8.
26. CHOPRA (R.N.) et DE (N.). — *A failure of the alkaloids of Holarrhena antidysenterica (Kurchi) in the treatment of amoebic hepatitis.* Indian Med. Gaz. — 1930, 65, 7, 391-2.
27. CHOPRA (R.N.), GUPTA (J.C.) DAVID (J.C.) et GHOSH (S.). — *Observation on the pharmacological action of conessine, the alkaloid of Holarrhena antidysenterica.* Indian, Med. Gaz. — 1927, 62, 3, 132-40, d'après Ber. ges. Physiol. exp. Pharm. — 1927, 41, 618-9.
28. CRAIG (C.F.). — *The etiology, diagnosis and treatment of amoebiasis.* Baltimore, The Williams and Wilkins Company. — 1944.

29. CROSNIER (R.), MERLE, BERNIER, MOLINIER et TABUSSE. — *Traitement de l'amibiase par les extraits d'Holarrhena florbunda*. Acad. Med. — Séance du 24 mai 1948.
30. DATTA (S.C.). — *Pharmacognostic studies on Kurchi bark*. Indian J., Pharm. — 1945, 7, 113-6.
31. DESCHIENS (R.) et LAMY (L.). — *Recherches sur les propriétés parasitocides des fuschines*. C.R. Soc. Biol. — 1944, 138, 203-4.
32. DOBELL (C.). — *An improved method of testing the action of emetine and other chemicals on Entamoeba histolytica in cultures*. Liber Jubilaris J. Rodhain. — Soc. belg. Med. Trop., Bruxelles. — 1947, 201-11.
33. DURIEUX (C.), TRENOUS (J.) et TANGUY (F.). — *Recherches sur les propriétés thérapeutiques de la conessine*. I : *Essais préliminaires dans le traitement du paludisme et de l'amibiase intestinale*. L'émétine serait-elle détrônée par la conessine? Médecine Tropicale. — 1948, 1, 7-11.
34. GHOSH (A.B.). — *A study on the preparation of an efficient extract of Kurchi (Holarrhena antidysenterica)*. Indian, Med. Gaz. — 1933, 68, 1, 13-15.
35. GHOSH (S.) et GHOSH (N.N.). — *Two new alkaloids from the bark of Indian Holarrhena*. Journ. Ind. Chem. Soc. — 1928, 5, 477-81.
36. GOYAL (R.K.). — *Action de la conessine sur certains protozoaires in vitro*. C.R. Soc. Biol. — 1935, 120, 296-7.
37. HALAWANI (A.). — *Experimental study on the resistance of Entamoeba histolytica to emetine hydrochloride in vitro*. Ann. Trop. Med. and Parasit. — 1930, 24, 2, 273-88.
38. HOGUE (J.M.). — *Further studies on the effect of amoebicidal drugs on tissue culture cells (arsenious trithiosalicic acid, carbassone, Kurchi bismuth iodide, proparsamide, vioform)*. Am. J. Trop. Med. — 1934, 14, 5, 443-56.
39. IRANI (R.J.). — *Chemistry of Kurchi seeds*. I : *Isolation of a crystalline glyco-alkaloid*. Current Sci. — 1946, 15, 106-7.
40. IRANI (R.J.). — *Chemistry of Kurchi seeds*. II : *Isolation of the bromide of a linoleodilinolenin from the fatty oil*. Current Sci. — 1946, 15, 161.
41. IRANI (R.J.). — *Chemistry of Kurchi seeds*. III : *A new and simple method of analysis of bromoglycerides*. Current Sci. — 1946, 15, 191-2.
42. IRANI (R.J.). — *Chemistry of Kurchi seeds*. IV : *Isolation of galactose from the picric acid hydrolysis of the glyco-alkaloid*. Current Sci. — 1946, 15, 229-30.
43. LAIDLAW (P.P.), DOBELL (C.) et BISHOP (A.). — *Further experiments on the action of emetine in cultures of Entamoeba histolytica*. Parasitology. — 1928, 20, 207-20.
44. LAMY (L.). — *Le problème de la culture pure des amibes parasites*. C.R. Soc. Biol. — 1948, 9-10, 633-4.

45. LAVIER (G.), CROSNIER (R.) et MERLE (F.). — *Le traitement de l'amibiase par la conessine*. S.F. de Pathol. exot. — Séance du 7 juillet 1948.
46. LEPESME (P.). — *Les Holarrhena et leurs propriétés thérapeutiques*. Rev. Int. Bot. appl. et Agricult. trop. — 1948, 305-6, 120-5.
47. MAJUMDAR (A.R.). — *The use of standardized preparation of total alkaloids of Kurchi in amoebic dysentery*. Indian Med. Gaz. — 1930, 65, 2, 80-4.
48. MANSON-BAHR (P.). — *Amoebic dysentery and its effective treatment. A critical study of 533 cases*. Brit. Med. J. — 1941, 255-8.
49. MASCRE (M.) et LOISEAU (J.). — *Dosage des alcaloïdes par précipitation silicotungstique et colorimétrie*. Bull. Sc. Pharmacol. — 1941, 48, 279-80.
50. MEISSNER (G.) et HESSE (E.). — *Studien zur Chemotherapie der Tuberkulose. II : Mitteilung* Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1930, 147, 339-59.
51. NOSSINA (V.). — *Action of drugs upon Entamoeba histolytica in vitro*. Med. Parasit. and Parasitic. Dis. — Moscow, 1934, 3, 451-9 (in Russian), d'après Trop. Dis. Bull. 1935, 776.
52. PARIS (R.). — *Etude d'une Apocynacée africaine : Le Séoulou (« Holarrhena africana » A. DC.)*. Bull. Sc. Pharmacol. — 1938, 11, 453-7.
53. PARIS (R.). — *Nouvelles recherches sur le « séoulou » (Holarrhena africana A. DC.)*. Bull. Sc. Pharmacol. — 1942, 1-2, 33-40.
54. PATWARDHAN (V.T.). — *Observations on dysentery and its treatment on an isolated rubber estate*. Malayan Med. J. — 1937, 12, 3, 91-2.
55. PAYNE (A.M.M.). — *Amoebic dysentery in Eastern India*. Lancet. — 1945, 206-9.
56. PICON (M.). — *Sur quelques solubilités de l'iodobismuthate de quinine; leur utilisation en thérapeutique et pour le dosage du métal*. J. Pharm. Chim. — 1934, 20, 49-61.
57. POLSTORFF (K.) et SCHIRMER (P.). — *Ueber Conessin*. Ber. — 1886, 19, 78-85.
58. POLSTORFF (K.). — *Ueber Conessin*. Ber. — 1886, 19, 1682-5.
59. PYMAN (F.L.). — *The alkaloids of Holarrhena congolensis Stapf*. J. Chem. Soc. — 1919, 115, 163-6.
60. RAIL (G.A.). — *A comparative study of the therapeutic effects of some of the drugs used in the treatment of amoebic dysentery*. J. Trop. Med. and Hyg. — 1947, 50, 1, 3-12.
61. RAWSON (G.W.) et HITCHCOCK (D.J.). — *An in vitro method of testing action of chemical agents*. J. Parasitol, U.S.A. — 1947, 33, 19-24.
62. SCHROFF (M.L.), BAL (S.N.) et DHIR (M.L.). — *Preliminary pharmacognostical studies of Kurchi bark*. Indian J. Pharm. — 1940, 2, 195-7.

63. SIDDIQUI (S.) et PILLAY (P.). — *Alkaloids of Holarrhena antidysenterica*. I : Three new alkaloids from the bark of Indian *Holarrhena* and new methods of isolation and further purification of conessine. J. Indian Chem. Soc. — 1932, 9, 553-63.
64. SIDDIQUI (S.). — *Alkaloids of Holarrhena antidysenterica*. II : Two further new alkaloids from the bark and the seeds of Indian *Holarrhena* and their constitutional relationship to conessine. J. Indian Chem. Soc. — 1934, 11, 283-91.
65. SIDDIQUI (S.) et SIDDIQUI (R.H.). — *Alkaloids of Holarrhena antidysenterica*. III : Action of cyanogen bromide on conessine and its N-demethylation to isoconessimine and conimine. J. Indian Chem. Soc. — 1934, 11, 787-95.
66. SIDDIQUI (S.). — *Conessine series*. I : Isomerization of conessine and its nor-base. Proc. Indian Acad. Sci. — 1935, 2 A, 426-37.
67. SIDDIQUI (S.), SIDDIQUI (R.H.) et SHARMA (S.K.). — *Conessine series*. II : Relations between N-stability and pharmacological action of conessine and isoconessine. Proc. Indian Acad. Sci. — 1936, 4 A, 283-90.
68. SIDDIQUI (S.) et SHARMA (V.). — *Conessine series*. III : Degradation of conessine an isoconessine hydroiodides to a common hydrocarbon. Proc. Indian Acad. Sci. — 1937, 6 A, 191-4.
69. SIDDIQUI (S.) et SHARMA (V.). — *Conessine series*. IV : Action of nitric acid on conessine and the reduction of one of its two isomeric mononitro derivatives to monohydroxy and isodihydroxyconessine. Proc. Indian Acad. Sci. — 1937, 6 A, 199-206.
70. SIDDIQUI (S.) et SHARMA (V.). — *Conessine series*. V : Reduction of nitroconessine to conessine oxime and conversion of the oxime to monohydroxyconessine. Proc. Indian Acad. Sci. — 1939, 10 A, 417-22.
71. SIDDIQUI (S.) et VASISTHA (S.K.). — *Conessine series*. VI : Action of sulfuric acid on conessine and its conversion to a new isomer, neoconessine. J. Sci. Ind. Research. — 1945, 3, 559-62.
72. SIDDIQUI (S.) et SHARMA (V.). — *Conessine series*. VII : Action of potassium permanganate and chromic acid on conessine. J. Sci. Ind. Research. — 1946, 4, 435-9.
73. SIDDIQUI (S.), MISRA (S.C.) et SHARMA (V.). — *Chemical examination of Holarrhena febrifuga Klotzsch*. J. Sci. Ind. Research. — 1945, 3, 555-8.
74. ST. JOHN (J.H.). — *The effect of emetin on Entamoeba histolytica in cultura*. Am. J. Hyg. — 1933, 18, 2, 414-32.
75. TANGUY (F.), ROBIN (C.) et RAOULT (A.). — *Recherches sur les propriétés thérapeutiques de la conessine*. II : Nouveaux essais du traitement de la dysenterie amibienne par le chlorhydrate de conessine. Médecine Tropicale. — 1948, 1, 12-21.
76. ULRICI (F.). — *Ein Betrag sur Kenntnis der Conessins*. Arch. d. Pharm. — 1918, 256, 57-80.
77. ZUNZ (E.). — *Eléments de pharmacodynamie spéciale*. Masson, 1932.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE I. — <i>Rappel bibliographique général</i>	15
CHAPITRE II. — <i>Etude expérimentale de l'élimination et de la répartition de la conessine chez l'homme</i>	20
I) Rappel bibliographique	20
II) Dosage de la conessine en solution pure	21
1) Méthode néphélométrique	21
2) Méthode colorimétrique	22
III) Dosage de la conessine dans les matières fécales	28
IV) Dosage de la conessine dans l'urine	33
V) Etude de l'élimination de la conessine chez l'homme	36
1) Matières fécales	36
2) Urines	36
VI) Etude de la répartition de la conessine entre les hématies et le plasma sanguin	41
CHAPITRE III. — <i>Etude expérimentale de l'action de la conessine sur les cultures dysentériques</i>	43
I) Travaux antérieurs	43
II) Travaux personnels	45
1) Dosage des produits inhibiteurs à étudier.....	46
2) Dosage des produits inhibiteurs après séjour dans le milieu de culture.....	48
3) Etude des concentrations léthales.....	55
4) Discussion générale des résultats.....	61
CHAPITRE IV. — <i>Etudes cliniques</i>	65
I) Valeur de la conessine dans le traitement des syndromes dysentériques aigus	65
II) Valeur de la conessine dans le traitement des amibiases chroniques	72
III) Valeur de la conessine dans le traitement des parasitoses associées	74
IV) Valeur de la conessine dans le traitement des amibiases hépatiques	75
V) Tolérance du produit	75
VI) Conclusions provisoires	76
CHAPITRE V. — <i>Conclusion</i>	80
<i>Bibliographie</i>	81
<i>Table des matières</i>	87

